

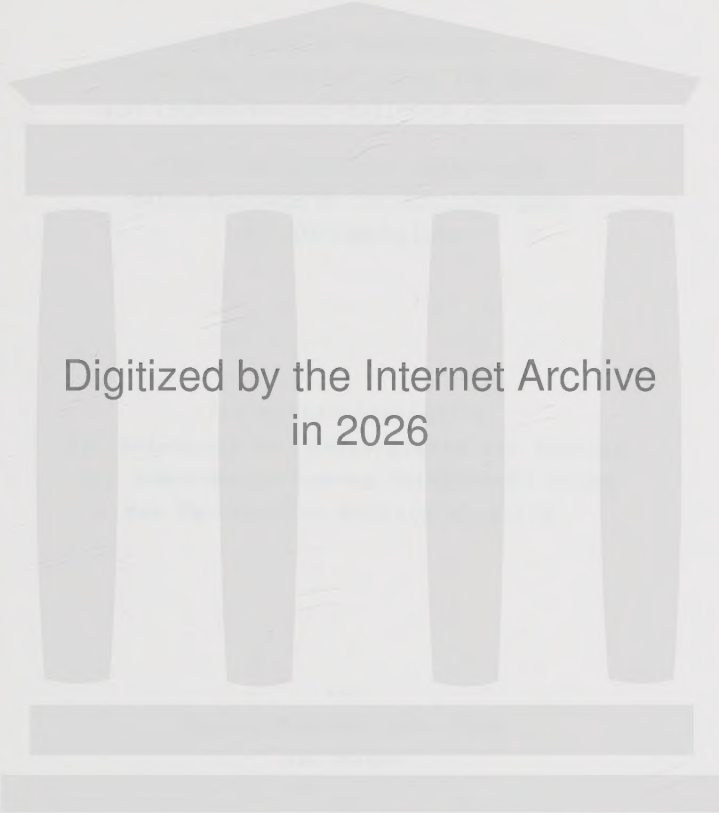
Aus der Kinderklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Atypische Pneumonien
bei der zytostatischen Therapie
von Leukämien und malignen Lymphomen:
eine retrospektive Auswertung
unter besonderer Berücksichtigung
des Röntgenbildes

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von
Regina Pietsch geb. Blau
aus Mainz

Mainz 1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554425_0007

Aus der Kinderklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Atypische Pneumonien
bei der zytostatischen Therapie
von Leukämien und malignen Lymphomen:

eine retrospektive Auswertung
unter besonderer Berücksichtigung
des Röntgenbildes

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von
Regina Pietsch geb. Blau
aus Mainz

Mainz 1986

Dekan: Prof. Dr. med. J. Michaelis
1. Gutachter: Prof. Dr. med. J. Tröger
2. Gutachter: Prof. Dr. med. P. Gutjahr
Tag der Promotion: 17. Dezember 1986

Die vorliegende Arbeit wurde vom Januar 1983 bis zum Juni 1984 in der Abteilung für pädiatrische Radiologie der Kinderklinik (Leiter: Prof. Dr. med. J. Spranger) der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz angefertigt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. J. Tröger für die Überlassung des Themas, seine kritischen Bemerkungen zum Fortgang der Arbeit und seine vielfältige Hilfe bei ihrer Erstellung.

Herrn Prof. Dr. med. P. Gutjahr danke ich für die Überlassung der Krankenakten und seine interessanten Hinweise zur onkologischen Therapie.

Meinen Eltern

Meine Eltern, ich danke euch
für alles, was ihr mir gegeben habt,
für die Liebe, die ihr mir schenkt,
für die Sorgen, die ihr mir macht,
für die Tränen, die ihr mir weint,
für die Lachen, die ihr mir lacht,
für die Hoffnung, die ihr mir gibt,
für die Zukunft, die ihr mir zeigt,
für die Gegenwart, die ihr mir lebt,
für die Vergangenheit, die ihr mir erzählt,
für die Welt, die ihr mir erschaffen habt,
für die Zeit, die ihr mir vergeht.

Ihr meine Eltern, ich liebe euch.

Mein Vater, mein Mutter,

ich danke euch

für alles.

Ich liebe euch.

Ich danke euch für die Liebe, die ihr mir schenkt,
für die Sorgen, die ihr mir macht,
für die Tränen, die ihr mir weint,

für die Lachen, die ihr mir lacht,
für die Hoffnung, die ihr mir gibt,

für die Zukunft, die ihr mir zeigt,
für die Gegenwart, die ihr mir lebt,

für die Vergangenheit, die ihr mir erzählt,
für die Welt, die ihr mir erschaffen habt,

für die Zeit, die ihr mir vergeht.

Ich danke euch für alles, was ihr mir gegeben habt,
für die Liebe, die ihr mir schenkt,

für die Sorgen, die ihr mir macht,
für die Tränen, die ihr mir weint,

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	1
A. Einleitung	2
1. Pneumonien	2
1.1 Ätiologische Aspekte	2
1.2 Einteilung der Pneumonien	3
1.3 Atypische Pneumonien	5
2. Maligne Entartungen des weißen Blutbildes	7
2.1 Einteilung und Klinik der Leukämien	7
2.2 Therapie der Leukämien	9
2.3 Einteilung und Klinik der Hodgkin-Lymphome	11
2.4 Therapie der Hodgkin-Lymphome	12
2.5 Einteilung und Klinik der Non-Hodgkin-Lymphome	13
2.6 Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome	14
2.7 Begleiterkrankungen während der Therapie von Leukämien und Lymphomen	15
B. Eigene Fragestellungen	17
C. Material und Methoden	18
1. Material	18
2. Methoden	21
D. Ergebnisse	
1. Häufigkeit atypischer Pneumonien bei der zytostatischen Therapie von Leukämien und malignen Lymphomen	23
2. Auftreten der atypischen Pneumonien im Laufe des Jahres	23
3. Auftreten der atypischen Pneumonien im Beobachtungszeitraum	23
4. Zeitlicher Abstand der atypischen Pneumonien von der Diagnose der Grunderkrankung	25
5. Leukozytenwerte vor dem Auftreten der atypischen Pneumonien	27
6. Therapieschema der ALL-Patienten vor dem Auftreten der atypischen Pneumonien	29
7. Fallberichte	30

	Seite
E.	Diskussion 49
1.	Problematik und Vorteil der radiologischen Diagnose atypischer Pneumonien 49
2.	Radiologische Differentialdiagnose der atypischen Pneumonien 50
3.	Alters- und Geschlechtsverteilung 51
4.	Auftreten der atypischen Pneumonien im Laufe des Jahres und im Beobachtungszeitraum 51
5.	Zeitlicher Abstand der atypischen Pneumonien von der Diagnose der Grunderkrankung 53
6.	Zusammenhang zwischen dem Auftreten der atypischen Pneumonien, den Leukozytenwerten und den Therapieschemata 54
F.	Zusammenfassung 56
G.	Literaturverzeichnis 57

Abkürzungsverzeichnis

ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
BFM	West-Berliner Studie zur Therapie der akuten lymphatischen Leukämie im Kindesalter
BSG	Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CML	chronische myeloische Leukämie
CoALL 80	Kooperative Studie zur Therapie der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter der Hamburger Universitäts-Kinderklinik
DNS	Desoxyribonukleinsäure
HbF	fetales Hämoglobin
IgA	Immunglobulin A
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
PAS	Perjodsäure-Schiff(-Reaktion)
RNS	Ribonukleinsäure
ZNS	Zentralnervensystem

A. Einleitung

1. Pneumonien:

1.1 Ätiologische Aspekte:

Als Pneumonie bezeichnet man definitionsgemäß eine entzündliche Veränderung des Lungenparenchyms. Ihre Entstehung ist von verschiedenen Faktoren abhängig.

Es ist bekannt, daß nur korpuskuläre Teilchen bis zu einer Größe von 0,3 - 5,0 μm in die Alveolen als kleinste funktionelle Einheiten des Lungenparenchyms (29) gelangen und dort abgelagert werden können. Normalerweise wird dieser Vorgang durch verschiedene mechanische Schutzmaßnahmen verhindert. Dazu gehören neben dem Hustenreflex auch die Ziliarfunktion der Flimmerepithelien, die Schleimproduktion der Glandulae tracheales et bronchiales und der Thekazellen, sowie die Fähigkeit zur Bronchokonstriktion (29). Wesentlichen Anteil an der Abwehr haben vor allem jedoch die Faktoren der unspezifischen und der spezifischen Immunität. Hierzu gehören die Complement-Faktoren, ein Proteinsystem, das der Entzündungsmediation und der Antigenverarbeitung dient (11), das Lysozym, das als Hydrolase die glykosidische β -1,4-Bindung des Peptidoglykans der Bakterienzellwand spaltet (51), sowie die Immunglobuline des B-Zell-Systems, die Granulozyten und die Alveolarmakrophagen, die man als Abwandlung der Monozyten betrachtet (34, 53). Die Immunglobuline sollen nach Bergmann (4) in dem spezifischen lymphatischen Gewebe der Lunge gebildet werden, dem sogenannten BALT (= bronchus associated lymphoid tissue),

und vornehmlich aus sekretorischem IgA (s-IgA) bestehen. Ein Wirkungsmechanismus des s-IgA soll u.a. die Fähigkeit zur Agglutination von Bakterien sein, wodurch deren Adhärenz an die Bronchialschleimhaut und das Wachstum verhindert werden (4). Als wichtigste Funktion der Granulozyten betrachtet man die Bereitschaft zur Phagozytose von Bakterien (4). Nach Lode (29) haben die Alveolarmakrophagen für die Immunität eine zentrale Bedeutung. Sie eliminieren nicht nur einen großen Teil von Fremdmaterial - neben Mikroorganismen auch Erythrozyten, Antigen/Antikörper-Komplexe und inhalede Stäube - , sondern stimulieren die B-Zellen auch zur Ausschüttung von Antikörpern (4).

Eine Pneumonie manifestiert sich demnach also bei einem Ungleichgewicht zwischen Virulenz der Erreger einerseits und Funktionsfähigkeit der mechanischen Faktoren und des Immunsystems andererseits.

1.2 Einteilung der Pneumonien:

Die Pneumonien kann man nach unterschiedlichen Gesichtspunkten gliedern. Nach der Ausdehnung unterscheidet man lobäre, fokale und herdförmig-konfluierende Pneumonien, nach der Lokalisation der Entzündung alveoläre und interstielle Pneumonien und nach der Ausbreitung der Erreger einen kanalikulär-deszendierenden und einen hämatogenen Infektionsweg (46). Man bevorzugt heute die Einteilung nach der Ätiologie in Kombination mit klinischen Symptomen und eventuell vorhandener Grunderkrankung. Hierbei unterscheidet man primäre von sekundären Pneumonien. Primäre Pneumonien entstehen durch mikrobielle Schädigung einer bis dahin scheinbar intakten Lunge, sekundäre Pneumonien bilden sich bei vorgeschädigten Lungen, deren Veränderungen nicht mikro-

biell bedingt sind. Tab. 1 (modifiziert nach Medici und Siegenthaler (31)) zeigt übersichtsartig die letztgenannte Einteilung.

Primäre Pneumonien

1. Bakterielle Pneumonien:

- Pneumokokken Typ 1 - 84
- Gram-negative Keime:
 - Klebsiella
 - Pseudomonas
 - E. coli
 - Proteus
 - H. influenzae
 - Serratia
 - Legionella pneumophila
- Staphylokokken
- Streptokokken
- Rickettsien
- Brucellen
- Aktinomyzeten
- Anaerobier:
 - Bacteroides
 - Fusobacterium

2. Atypische Pneumonien:

- RNS-haltige Viren:
 - Picornaviren
 - Reoviren
 - Myxoviren
 - Paramyxoviren
 - Parainfluenzaviren
- DNS-haltige Viren:
 - Adenoviren
 - Herpesviren
- PLT-Gruppe:
 - Bedsonia
 - Clamydien
 - Miyagawanella
- Mycoplasma pneumoniae
- Pilze:
 - Candida
 - Cryptococcus
 - Mucor
 - Histoplasma
 - Coccidioides
 - Blastomyces
- Parasiten:
 - Pneumocystis carinii
 - Toxoplasma gondii
- Eosinophile Pneumonien

} außereuro-
päisch

Sekundäre Pneumonien

1. bei Zirkulationsstörungen in der Lunge
2. als Folge von Veränderungen der Bronchien
3. bedingt durch Toxine
4. nach Aspiration

Tab. 1:

Einteilung der Pneumonien nach Ätiologie, klinischen Symptomen und eventuell vorhandener Grunderkrankung.

1.3 Atypische Pneumonien:

Den Begriff der atypischen Pneumonie hat Cole 1928 eingeführt (19); er sprach von der 'non bacterial pneumonia'. Zunächst verstand man darunter die sogenannte Viruspneumonie. Dieser Begriff wurde jedoch bald als zu eng gefaßt betrachtet. Heute subsummiert man unter der Bezeichnung atypische Pneumonie alle nicht-bakteriellen Pneumonien, deren Symptome von den typischen Erscheinungen der bakteriellen Pneumonie abweichen. Die letztere kennzeichnen grob zusammengefaßt (29) der akute Beginn des Krankheitsbildes, häufig mit Schüttelfrost und hohem Fieber, Tachykardie und Tachypnoe mit Thoraxschmerzen, reichlich purulentes Sputum, relativ häufig Bildung von Pleuraexsudat und häufig eine segmentale oder lobäre Infiltration. Im Gegensatz dazu (29) ist der Beginn der atypischen Pneumonie eher schleichend, Schüttelfrost findet man kaum. Die Temperatur bleibt meist subfebril und steigt selten über $38,5^{\circ}\text{C}$. Tachykardie und Tachypnoe sind eher ungewöhnlich. Der meist quälende Husten produziert nur wenig Sputum, das kaum purulent ist. Auch eine Pleurabeteiligung sieht man selten.

Radiologisch findet man (17) bei der bakteriellen Pneumonie multiple, unscharf begrenzte Infiltrate, die teils rundlich, teils streifig sind. Bei der Lobärpneumonie ist der betroffene Lappen homogen verschattet. Bei der atypischen Pneumonie sind vornehmlich die Mittel- und Unterlappen betroffen (17). In der Regel erkennt man im Röntgenbild eine initiale Hilusschwellung und nach einer zunächst vermehrt streifigen Zeichnung später unscharf begrenzte und asymmetrisch lokalisierte Fleckschatten (17).

Diese Definition des Röntgenbefundes der atypischen Pneumonie gilt jedoch nicht mehr generell. Mittlerweile weiß man, daß die Erreger der atypischen Pneumonien, beispielsweise

Mykoplasmen, andere Röntgenbefunde imitieren können, auch die der bakteriellen Pneumonie. Das macht ihre Differenzierung im Röntgenbild eher schwierig.

Insgesamt kennzeichnend für atypische Pneumonien ist der geringe physikalische Befund bei deutlichen radiologischen Veränderungen.

2. Maligne Entartungen des weißen Blutbildes:

2.1 Einteilung und Klinik der Leukämien:

Der Pathologe Virchow prägte 1845 den Begriff der Leukämien, da er bei solchen Erkrankungen eine Leukozytenvermehrung im peripheren Blut feststellte (25, 56). Eine Leukämie kann jedoch auch aleukämisch verlaufen; deshalb verwendet man heute synonym den Ausdruck Leukose.

Die Ätiologie der Leukämien ist noch nicht geklärt. Die Bedeutung genetischer Faktoren wird diskutiert; zusammen mit der Trisomie 21 (45) treten gegenüber der Normalbevölkerung vermehrt Leukämien auf (25). Bei der chronischen Myelose findet man bei der im Schulalter auftretenden Erkrankung typische Veränderungen am Chromosom 21 (Philadelphia-Chromosom, Ph₁) (2, 12, 25).

Man teilt die Leukämien nach der betroffenen Zellreihe ein. Die von der Granulopoese ausgehende Form wird als myeloische, die von der lymphatischen Reihe ausgehende Form als lymphatische Leukämie bezeichnet. Gemäß dem Krankheitsverlauf unterscheidet man akute und chronische Leukämien. Die Begriffe leukämisch und aleukämisch geben Auskunft, ob eine Ausschwemmung atypischer Zellen in die Blutbahn stattfindet oder nicht (25).

Von den im Kindesalter vorkommenden Leukämien beträgt der Anteil der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) ungefähr 82 % (12). Die ALL ist die heute am erfolgreichsten therapierbare Leukämieform. Dies gilt in Abhängigkeit von der immunologischen Typisierung, dem Erkrankungsalter der Patienten und der initialen Blastenzahl (55). Die akute mye-

loische Leukämie (AML) ist mit etwa 14% an den Leukämien im Kindesalter beteiligt (12). Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) tritt in jedem Lebensalter auf; in der Kindheit ist sie extrem selten (3). Im vorliegenden Patientengut ist die CLL nicht vertreten. Die chronische myeloische Leukämie (CML) hat einen Anteil von 2 - 5 % an den kindlichen Leukämien (50). Die CML teilt sich in eine juvenile (jCML) und in eine adulte (aCML) Form auf. Die Einteilung nach juvenil und adult bezieht sich auf das Erkrankungsalter. Während die juvenile Form vorwiegend im Säuglings- und Kleinkindesalter auftritt, findet man die adulte Form mit positivem Philadelphia-Chromosom vorwiegend ab Erreichen des Schulalters.

Die Leukämien beginnen meist mit Fieber, Schüttelfrost, schwerem Krankheitsgefühl in Kombination mit Läsionen der Mundschleimhaut und Infektionen des oberen Respirationstraktes (12). Besonders häufig kommt es zu Soorbefall der Schleimhäute im Nasen-Rachen-Mund-Bereich. Rezidivierende Infekte beeinträchtigen die Patienten erheblich; die nicht voll ausgereiften Leukozyten können ihrer Aufgabe im Bereich der Infektabwehr nicht mehr nachkommen (3). Der Thrombozytenmangel ist Ursache für petechiale und flächenhafte Blutungen. Lymphknotenschwellungen und Hepato- und/oder Splenomegalie finden sich in unterschiedlichem Maße bei den leukämischen Erkrankungen. Verschiedene Organe können mit leukämischen Infiltraten durchsetzt sein; so das Skelett, der Hoden und das ZNS als Meningiosis leucaemica (20).

2.2 Therapie der Leukämien:

Die Therapie der Leukämien gliedert sich in verschiedene Phasen auf. Sie beginnt mit der Induktionstherapie, deren Ziel die möglichst vollständige Beseitigung der Blastenpopulation ist. Ihr schließen sich die Konsolidierungstherapie zur weiteren Reduktion der Blasten und die Erhaltungstherapie an.

Die West-Berliner Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindes (44) stellt eine Induktionsbehandlung dar, die in der 1. Phase aus der Vier-Mittel-Kombination Prednison, Vincristin, Daunorubicin und L-Asparaginase besteht. In der 2. Phase schließt sich die Behandlung mit Cyclophosphamid, Cytarabin, Methotrexat intrathekal, Purinethol und die ZNS-Bestrahlung an. Der Behandlungserfolg zeigt sich in den bis zu zehn Jahren anhaltenden Erstremissionen (44), die vergleichsweise nur mit dem L 2-Protokoll zur Behandlung der ALL erzielt werden (21).

Prinzipiell stellt die Summation der Toxizitäten der einzelnen Medikamente ein therapeutisches Problem dar (54). So hat man im Protokoll der Kooperativen Leukämiestudie CoALL 80 L-Asparaginase aus der 1. Phase der Induktionstherapie herausgenommen und der Dreier-Kombination Prednison, Vincristin und Daunorubicin als Monotherapie nachgestellt. Hierdurch konnte man die Verstärkung der Einzeltoxizitäten von Prednison, Vincristin und Daunorubicin um die Lebertoxizität der gleichzeitig durchgeführten L-Asparaginase-Behandlung verringern (54). Im Anschluß an die L-Asparaginase-Therapie folgt die Kombinationsbehandlung mit Cyclophosphamid, Cytarabin, Purinethol, Methotrexat intrathekal und die ZNS-Bestrahlung. Bedrohliche Komplikationen wie septische Infektionen und schwere Pneumonien treten besonders im letzten

Behandlungsabschnitt auf.

Die BFM-Studie 78 für die akute myeloische Leukämie stellt eine Initialtherapie mit zwei vier-wöchigen Therapiephasen und einer bis zu 14 Tagen dauernden Erholungspause dar. In der 1. Phase werden Prednison, Thioguanin, Vincristin, Adriamycin und Cytarabin angewendet. Die 2. Phase besteht aus der Kombination von Prednison in ausklingender Dosierung, Adriamycin, Cytarabin, Cyclophosphamid, Methotrexat und ZNS-Bestrahlung. In dieser Phase werden bei stärkerer Knochenmarkdepression mehrtägige Pausen eingelegt. Im granulozytopenischen Abschnitt der 2. Phase kommt es zu Pneumonien und Pilzsepsen (8).

Die chronische myeloische Leukämie wird überwiegend mit Busulfan therapiert, bei Resistenz gegenüber diesem Zytostatikum kann man einen Therapieversuch mit Hydroxyurea machen. Eine intensive Chemotherapie mit dem Therapieschema für die AML, der BFM-Studie 78, kann ebenfalls eingesetzt werden (7). Für Busulfan ist neben der Knochenmarkdepression die Entwicklung einer Lungenfibrose eine sehr wichtige Nebenwirkung. Die Fibrose kann bei mehrjähriger Behandlung mit diesem Medikament entstehen und in eine irreversible Fibrose mit Ateminsuffizienz übergehen, wenn sie nicht rechtzeitig entdeckt wird (41). Häufig führt jedoch der akute Myeloblastenschub zum Tod, den man mit einer Therapie nach der BFM-Studie 78 aufzuhalten versucht. Die Prognose ist jedoch sehr ungünstig und beschränkt sich auf eine mittlere Überlebenszeit von zweieinhalb bis drei Monaten (13).

2.3 Einteilung und Klinik der Hodgkin-Lymphome:

Das Hodgkin-Lymphom ist eine Neoplasie der Lymphknoten und in seinen verschiedenen Ausprägungen bei Kindern das häufigste maligne Lymphom (23); man nennt es auch Lymphogranulomatose.

In der Einteilung nach Lukes der Konferenz von Rye 1971 werden die Hodgkin-Lymphome in vier Gruppen eingeteilt:

1. lymphozytenreiche Form
2. noduläre Sklerose
3. gemischte Form
4. lymphozytenarme Form

Die lymphozytenreiche Form, die die günstigste Prognose besitzt, findet man bevorzugt in der Halsregion, während die noduläre Sklerose meist vom Mediastinum ausgeht. Beim Mischtyp liegt häufig ein kombinierter Befall von Halslymphknoten und Milz und/oder paraaortalen Lymphknoten vor (16). Die lymphozytenarme Form mit der schlechtesten Prognose führt im allgemeinen zu Veränderungen an den abdominalen Lymphknoten und wird deshalb auch als 'abdomineller Hodgkin' bezeichnet (16).

Die Krankheit tritt vor dem 5. Lebensjahr sehr selten auf (23) und hat ihr häufigstes Vorkommen zwischen dem 2. und dem 4. Lebensjahrzehnt. Häufig bemerken die Patienten als erstes Symptom ihrer Erkrankung nicht-schmerzhaft vergrößerte Lymphknoten, die sie veranlassen, den Arzt aufzusuchen. Ferner deuten unklares Fieber und Juckreiz auf eine Lymphogranulomatose hin. Im weiteren Krankheitsverlauf entwickeln sich Allgemeinsymptome wie Fieber ohne infektiöse Ursache, Nachtschweiß und Gewichtsverlust. Man definiert das jeweilig vorliegende Krankheitsstadium mit den

Buchstaben A und B, wobei A einen Verlauf ohne und B einen Verlauf mit Allgemeinsymptomen bedeutet (56). Bei der Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane findet man bei Befall mediastinaler Lymphknoten eine als Schornstein-förmig bezeichnete Verbreiterung des Mediastinums. Der bei Morbus Hodgkin vermutete immunologische Defekt kann sich in einer pathologischen Tuberkulin-Reaktion zeigen. Die Ursache dafür liegt in einer erworbenen Minderwertigkeit der T-Lymphozyten (3). Die Insuffizienz der zellulären Immunität zeigt sich weiterhin in einem gehäuften Auftreten von bestimmten viralen, bakteriellen und mykotischen Infektionen (56). Überzufällig häufig erkranken Patienten mit schwerer Verlaufsform der Lymphogranulomatose an einem Herpes zoster (30).

2.4 Therapie der Hodgkin-Lymphome:

Das durch klinisches und pathologisches Staging ermittelte Krankheitsstadium bestimmt das therapeutische Vorgehen, wobei die Stadien I bis IV den Befall von Lymphknoten, extranodalen Herden, Milz und anderen Organen nach genau definierten Kriterien kennzeichnen (56). Die Stadien I und II werden überwiegend strahlentherapeutisch behandelt. Als Nebenwirkungen treten u.a. Knochenmarkdepression, Strahlenfibrose der Lunge, Perikardfibrose und Strahlenmyelitis mit Querschnittslähmung auf. Die Chemotherapie wird in den Stadien III und IV angewandt. DeVita et al. (10) stellten das MOPP-Programm vor, mit dem sie bei Patienten, die sich meist im Stadium IV der Erkrankung befanden, komplette Remissionen erzielten. Zu diesem Behandlungsschema gehören die Medikamente N-Lost, Vincristin, Procarbazin und Prednison. Bei Rezidiven besteht die Möglichkeit, Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin nach dem ABVD-Schema

(24) einzusetzen. Bei einigen Patienten tritt bei der Behandlung mit Bleomycin eine interstitielle Pneumonie auf (1), die bei Fortführung der Therapie zu einer tödlichen Lungenfibrose führen kann (41).

2.5 Einteilung und Klinik der Non-Hodgkin-Lymphome:

Die Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) umfassen definitionsgemäß alle malignen Neoplasien des lymphatischen Systems, mit Ausnahme der Lymphogranulomatose (56).

Es gibt zahlreiche Nomenklaturen für die NHL. Die Kieler Klassifikation und die Einteilung nach Lukes und Collins gehören zu den bekanntesten. Erstere teilt die NHL in Lymphome mit hohem und in Lymphome mit niedrigem Malignitätsgrad ein (18, 32). Im Kindesalter treten nur NHL vom hohen Malignitätsgrad auf (28). Es kommen lymphoblastische und immunoblastische Lymphome vor, ferner findet man bei Kindern Retikulosarkome. Das lymphoblastische Lymphom des Kindes- und jungen Erwachsenenalters stellt einen besonderen Fall dar; als T-Zell-Abkömmling ist es mit der akuten T-Zell-Leukämie eng verwandt (48).

Den Patienten fallen als erstes Symptom häufig tastbare, nicht schmerzhaft vergrößerte Lymphknoten auf, vorwiegend am Hals. Die Allgemeinsymptome Fieber unklarer Genese, nächtliches Schwitzen und Gewichtsabnahme von über 10 % innerhalb eines halben Jahres (32) treten hier genauso wie bei den Hodgkin-Lymphomen auf. Im Gegensatz zu diesen erfolgt bei den NHL eine Ausbreitung auf nicht-lymphatisches Gewebe, ein Befall des Knochenmarks und eine Ausschwemmung leukämischer Zellen in das periphere Blut (28, 56). Der intrathorakale, insbesondere der mediastinale Befall der

Lymphknoten stellt einen charakteristischen Befund bei jugendlichen Patienten mit malignen lymphoblastischen Lymphomen vom T-Zell-Typ dar (37).

2.6 Therapie der Non-Hodgkin-Lymphome:

Die Chemotherapie der NHL ist ähnlich gestaltet wie die der ALL. Sie richtet sich nach der Zuordnung in die Gruppe der NHL vom Non-B-Typ oder vom B-Typ (35, 36). Die NHL vom Non-B-Typ werden in der Induktionsphase nach einer zytoreduktiven Vorphase, bestehend aus Cyclophosphamid- und Prednison-Gaben, mit Prednison, Vincristin, Daunorubicin, Asparaginase, Cyclophosphamid, Cytosin-Arabinosid und Mercaptopurin behandelt. Integriert in die Behandlung ist eine Meningeosis-Prophylaxe in Form von intrathekalen Methotrexat-Gaben und die Bestrahlung des ZNS, eventuell auch der übrigen Neuroaxis. Nach Abschluß der Induktionsbehandlung erfolgt nach einer Pause eine Reinduktionstherapie. Die Patienten mit einem NHL vom B-Typ werden nach einer Vorphase mit Cyclophosphamid und Prednison mit einer Kombinationstherapie, bestehend aus Teniposid, Cytosin-Arabinosid, Methotrexat und Cyclophosphamid, behandelt. Bei ihnen wird, insbesondere bei intraabdomineller Manifestation, die operative Entfernung von Tumoren angestrebt, um so die Tumormasse zu verringern und um damit Zytostatika einzusparen. Bei persistierenden, nicht-resezierbaren Tumoren besteht die Möglichkeit, diese durch lokale Bestrahlung zu verkleinern (35).

2.7 Begleiterkrankungen während der Therapie von Leukämien und Lymphomen:

Infektionen sind die häufigsten Komplikationen während der Therapie der Leukämien und der Lymphome (6). Das Auftreten dieser Infektionen steht im Zusammenhang mit der durch Chemotherapie und Bestrahlung verursachten Knochenmarkdepression und der damit verminderten Produktion immunkompetenter Zellen. Die Weiterentwicklung der Therapieschemata und die damit erfolgte Intensivierung, insbesondere der Induktionsbehandlung, führt zu einem vermehrten Auftreten von Infektionen (54). B- und T-Lymphozyten werden während der Behandlung gehindert, ihre üblichen Abwehrmaßnahmen wahrzunehmen. Die B-Lymphozyten stellen mit den Immunglobulinen der Klasse A die dominierenden Antikörper im Bereich der externen Sekretion, wie beispielsweise auch der Atemwege, zur Verfügung. Die zelluläre Immunität der T-Lymphozyten richtet sich gegen infektiöse Mikroorganismen wie Pilze, Viren und Protozoen. Ihr obliegt auch die Abtötung von Tumorzellen (52).

Während der zytostatischen Therapie kommt es häufig zu Infektzeichen und Temperaturanstieg. Es treten Pneumonien, Bakteriämien, Infektionen der oberen Luftwege, Mittelohrentzündungen, Infektionen der ableitenden Harnwege, Abszesse und Exantheme auf (26). In Verbindung mit einer deutlichen Leukozytopenie besteht eine erhöhte Gefahr für das Auftreten einer Sepsis. Fallen die Leukozytenwerte unter $500/\mu\text{l}$ ab, so ist die Sepsis besonders häufig durch gramnegative Bakterien verursacht (33).

Eine häufig auftretende Komplikation der zytostatischen Therapie ist die Pneumonie. Neben bakteriellen Pneumonien, die in hohem Maße durch Pseudomonaden und Klebsiellen hervorgerufen werden, treten Infektionen durch Pilze, Viren

und Protozoen auf, die das Krankheitsbild der atypischen Pneumonie hervorrufen.

Aus der Gruppe der Pilzinfektionen treten überwiegend Candida- und Aspergillus-Infektionen auf. Während der intensiven Induktionstherapie und der damit einhergehenden Neutropenie sind die Patienten besonders empfindlich für diese Pilzinfektionen. Die Candidiasis befällt neben der Lunge auch Leber, Milz und Niere (9). Die Aspergillose tritt überwiegend in der Lunge auf, ein Befall weiterer Organe ist dagegen eher selten (9). Infektionen durch Cryptococcus und Histoplasma sind weniger häufig. Für die Entstehung einer Viruspneumonie haben das Cytomegalie-Virus, das Herpes simplex- und das Varizellen-Zoster-Virus die größte Bedeutung. In der Gruppe der Protozoen verursacht Pneumocystis carinii eine große Anzahl der unter Immunsuppression auftretenden Pneumonien. Bekannt wurde dieser Erreger zunächst als Verursacher der plasmazellulären Pneumonie der Säuglinge und Frühgeborenen (5, 42). Mit der Einführung der heutigen Chemotherapie tritt diese Pneumonie immer öfter bei Kindern und Erwachsenen auf (42, 49). Sie hat ihren Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. und dem 80. Tag nach Beginn der Chemotherapie (42, 47, 49).

B. Eigene Fragestellungen

Es ist bekannt, daß bei den malignen Entartungen des weißen Blutbildes aufgrund der Insuffizienz oder der Verminderung der immunkompetenten Zellen durch die Erkrankung selbst oder im Gefolge der therapeutischen Immunsuppression ein erhöhtes Infektionsrisiko besteht (38). Hierzu gehört auch die atypische Pneumonie mit ihrer verschiedenartigen Ätiologie (43).

Zunächst war die Frage zu klären, ob bei den im Zeitraum 1971 - 1982 in der Universitäts-Kinderklinik Mainz wegen einer malignen Entartung des weißen Blutbildes behandelten Patienten eine atypische Pneumonie auftrat, die radiologisch diagnostiziert werden konnte. Von diesen Patienten sollten dann aus den Krankenakten Daten zur zytostatischen Therapie, zum Verlauf der Leukozytenzahlen und der klinische Befund ermittelt werden, um festzustellen, ob die atypische Pneumonie in einem bestimmten Abschnitt der zytostatischen Therapie auftrat und ob in dem gleichen Zeitraum eine Leukozytendepression vorlag. Weiterhin war von Interesse, ob die atypischen Pneumonien in bestimmten Zeitabständen nach Beginn der zytostatischen Therapie deutlich gehäuft auftraten. Damit sollte schließlich die Frage beantwortet werden, ob man während der Induktions- bzw. der Erhaltungsphasen der zytostatischen Therapie zu bestimmten Zeitpunkten routinemäßig Thorax-Übersichtsaufnahmen im Sinne eines Diagnoseschemas zur rechtzeitigen Erkennung einer atypischen Pneumonie empfehlen kann.

C. Material und Methoden

1. Material:

In der Kinderklinik der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz wurden im Zeitraum vom 01.01.71 bis zum 31.12.82 108 Patienten mit einer ALL, 14 Patienten mit einer AML und drei Patienten mit einer CML behandelt; vom 01.01.72 bis zum 31.12.82 waren 25 Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom und 37 Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom in stationärer Behandlung*. Aus den Abb. 1 - 3 sind Alters- und Geschlechtsverteilung dieser Patienten nach Erkrankungen geordnet zu ersehen.

Es sollten sämtliche Thorax-Übersichtsaufnahmen im posterioren-anterioren und im seitlichen Strahlengang auf das Auftreten einer atypischen Pneumonie unter zytostatischer Therapie durchgesehen werden. Von 91 ALL-, von 9 AML- und von allen CML-Patienten, sowie von allen Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom und von 31 Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom standen derartige Aufnahmen zur Verfügung.

Von allen Patienten, bei denen radiologisch eine atypische Pneumonie diagnostiziert werden konnte, wurden sodann aus den Krankengeschichten retrospektiv Daten über den Verlauf der zytostatischen Therapie und der Leukozytenzahlen und über die Korrelation zu etwaigen klinischen Befunden erhoben.

* Herrn Prof. Dr. med. P. Gutjahr, Abteilung für pädiatrische Onkologie/Hämatologie der Universitäts-Kinderklinik Mainz, danke ich herzlich für die freundliche Überlassung der Patientenakten für die vorliegende Arbeit.

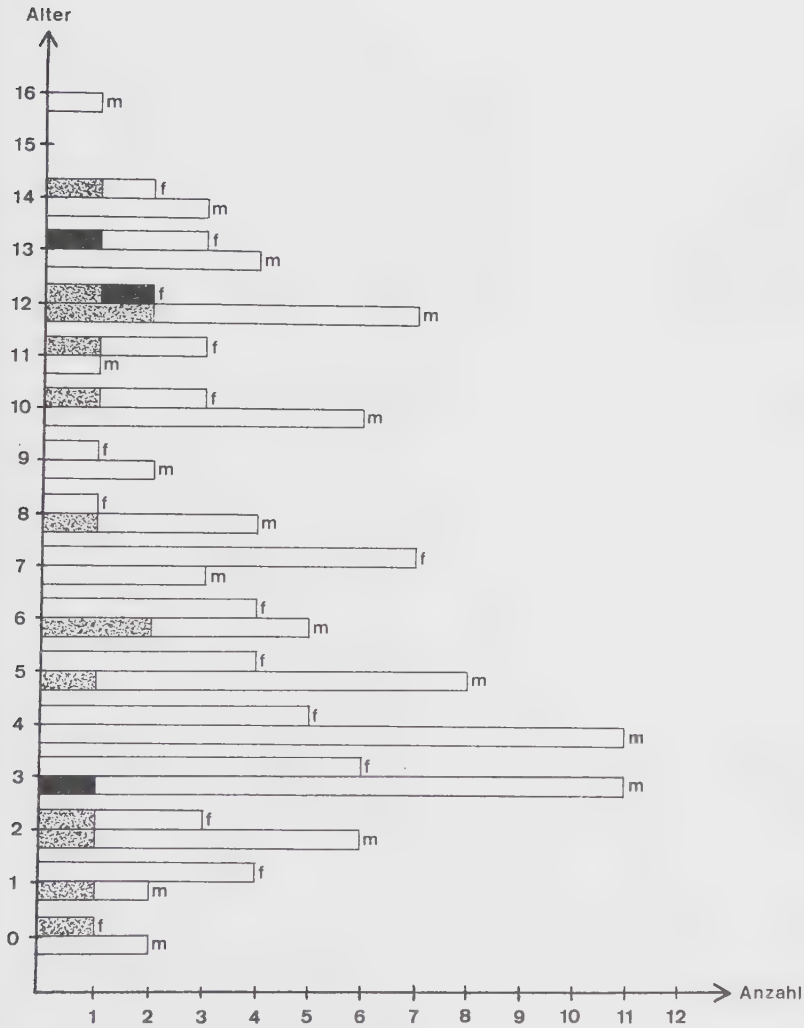


Abb. 1:

Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit einer Leukämie. = ALL, = AML, = CML. f = weiblich, m = männlich.

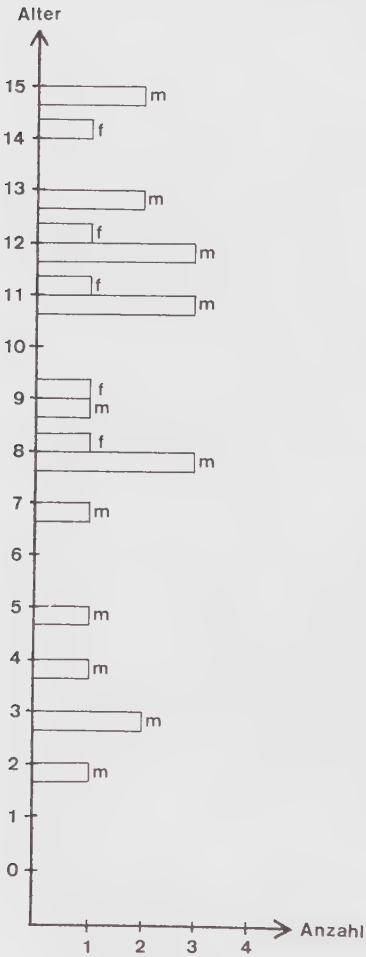


Abb. 2:

Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom.

f = weiblich, m = männlich.

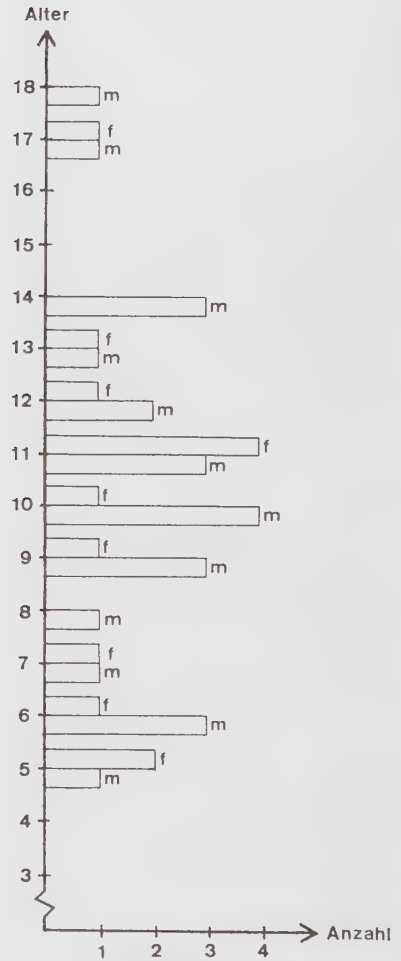


Abb. 3:

Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom.

f = weiblich, m = männlich.

2. Methoden:

Die zur Verfügung stehenden Thorax-Übersichtsaufnahmen, die im posterioren-anterioren bzw. anterioren-posterioren und im seitlichen Strahlengang angefertigt worden waren, wurden auf das Auftreten einer atypischen Pneumonie unter zytostatischer Therapie durchgesehen, indem die Lungenveränderungen im wesentlichen nach den von Felson (14) vorgeschlagenen Kriterien zur Unterscheidung alveolärer und interstitieller Lungenveränderungen eingeteilt wurden.

Folgende Kriterien galten für interstitielle Lungenveränderungen (14):

1. diffuse Verschleierung bis Eintrübung
2. netzförmige und/oder streifige Verdichtungen mit scharfer oder unscharfer Konturierung
3. radiäre Streifung vom Hilus ausgehend entlang der Gefäße und Bronchien, unscharfe Gefäßkonturen
4. kleinste scharf begrenzte Fleckschatten
5. Kerley-A- und/oder -B-Linien.

Differentialdiagnostisch war zu beachten, daß streifig-retikuläre Lungenverschattungen neben der atypischen Pneumonie auch eine Vielzahl anderer Ursachen haben können. Alter und Grunderkrankungen des untersuchten Patientengutes schränkten dieses Spektrum jedoch ein. Es wurden deshalb Thorax-Übersichtsaufnahmen von der weiteren Auswertung ausgeschlossen, die eine der folgenden Veränderungen zeigten:

1. bakterielle Pneumonie
2. Strahlenpneumonitis
3. Zustand nach Überinfusion, erkennbar an vermehrter Gefäßzeichnung und/oder Ausweitung des Herzschattens.

Für das nach den genannten Kriterien herausgesuchte Patien-

tengut wurde die Diagnose nach einem Befundbogen genauer definiert*. Festgestellt wurde zunächst der Manifestationszeitpunkt der atypischen Pneumonie. Vermerkt wurde weiterhin die Diagnose der Grunderkrankung, der Zeitpunkt der Diagnose, das Therapieschema, Lokalisation und Dosis einer etwaigen Bestrahlung und, soweit erhoben, ein pathologisch-anatomischer Befund.

Der radiologische Befund gliederte sich dann in folgende Punkte auf:

1. Lokalisation: uni-lateral, bi-lateral
Ober-, Mittel-, Unterlappen
2. Verteilungsmuster: umschrieben, diffus
3. Morphologie: interstitiell (retikulär), alveolär,
nodulär, gemischt alveolär-intersti-
tiell.

* Der Befundbogen wurde von Herrn Dr. med. R.G. Appell, Universitäts-Kinderklinik Heidelberg, erstellt. Ich danke ihm herzlich für dessen freundliche Überlassung für die vorliegende Arbeit.

D. Ergebnisse

1. Häufigkeit atypischer Pneumonien bei der zytostatischen Therapie von Leukämien und malignen Lymphomen:

Bei den im genannten Zeitraum untersuchten Patienten traten in insgesamt 22 % der Fälle eine atypische Pneumonie auf. In der Gruppe der leukämischen Erkrankungen waren es 27,2 %, bei den Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom 12 % und bei den NHL-Patienten 12,9 % der Fälle. Alters- und Geschlechtsverteilung dieser Patienten sind in den Abb. 4 - 6 zu erkennen.

2. Auftreten der atypischen Pneumonien im Laufe des Jahres:

Abb. 7 zeigt das Auftreten der 35 atypischen Pneumonien auf die Monate des Jahres verteilt. 21 davon wurden in den sechs kälteren Monaten von Oktober bis März diagnostiziert, das entspricht eine Häufigkeit von 60 %. 14 atypische Pneumonien bzw. 40 % wurden in den Monaten April bis September festgestellt. Deutliche Häufungen fanden sich in den Monaten Oktober und März mit fünf bzw. sechs Diagnosestellungen.

3. Auftreten der atypischen Pneumonien im Beobachtungszeitraum:

Der schon erwähnte Beobachtungszeitraum wurde in zwei Zeitabschnitte vor und ab 1976 untergliedert. Dies korrelierte etwa mit einer intensiveren Induktionstherapie der Leukämien

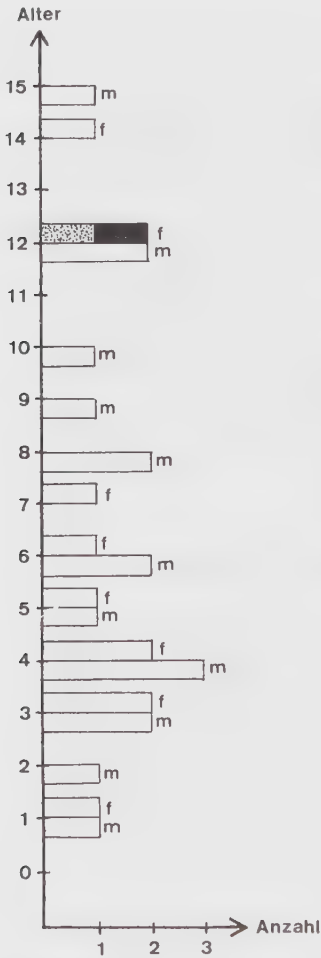


Abb. 4

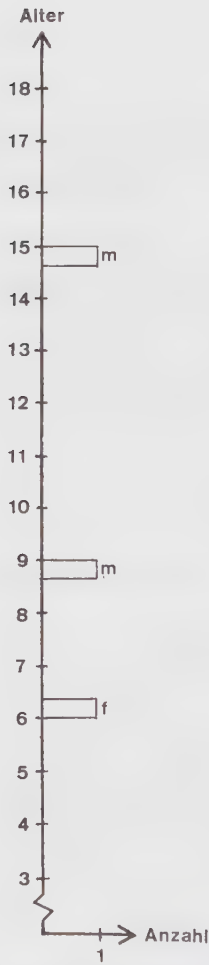


Abb. 5

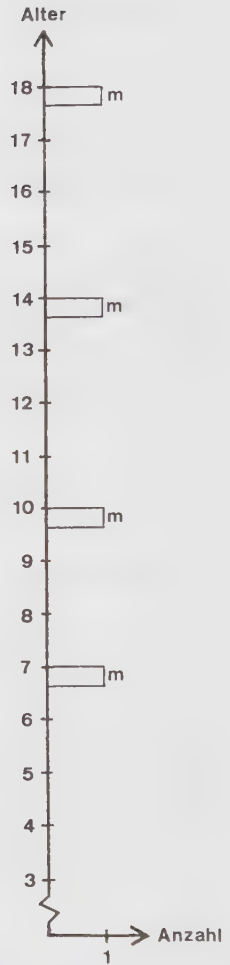


Abb. 6

zu den Abb. 4 - 6:

Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit einer Leukämie (□ = ALL, ▨ = AML, ■ = CML) (Abb. 4), einem Hodgkin-Lymphom (Abb. 5) oder einem Non-Hodgkin-Lymphom (Abb. 6), bei denen eine atypische Pneumonie auftrat. f = weiblich, m = männlich.

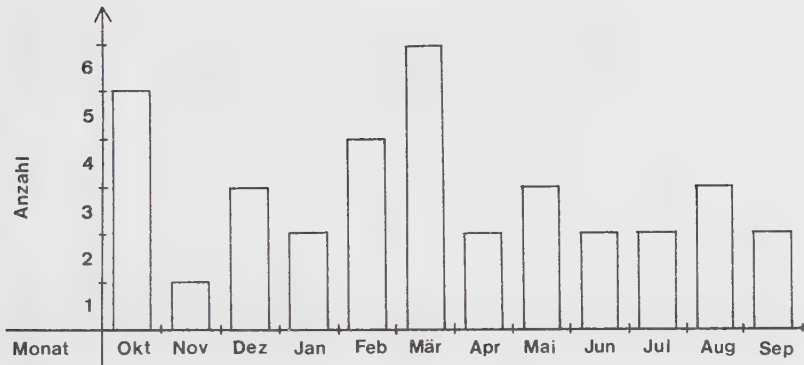


Abb. 7:

Auftreten der atypischen Pneumonien in den einzelnen Monaten des Jahres.

und der Non-Hodgkin-Lymphome. Von den 28 atypischen Pneumonien bei den 103 Leukämie-Patienten traten sieben vor 1976 und 21 ab 1976 auf. Die drei atypischen Pneumonien bei den 25 Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom wurden vor 1976 und die vier atypischen Pneumonien bei den 31 NHL-Patienten wurden ab 1976 diagnostiziert. Die Tab. 2 - 4 geben genaue Auskunft über die atypischen Pneumonien in den einzelnen Jahren des Beobachtungszeitraumes.

4. Zeitlicher Abstand der atypischen Pneumonien von der Diagnose der Grunderkrankung:

Abb. 8 zeigt das Auftreten der atypischen Pneumonien im zeitlichen Abstand nach der Diagnose der Grunderkrankung. Die Diagnose der Leukämie bzw. des malignen Lymphoms wurde somit als Tag 0 definiert. Man erkennt deutlich, daß 13

atypische Pneumonien um den 50. Tag bis zum 75. Tag nach Diagnosestellung auftraten, sechs atypische Pneumonien zwischen dem siebten und dem achten Monat und fünf atypische Pneumonien etwa zweieinhalb Jahre nach Diagnosestellung.

Jahr	71	72	73	74	75	n	76	77	78	79	80	81	82	n
Gesamt	14	9	8	6	5	=42	8	8	13	12	9	5	6	=61
at. Pn.	2	0	1	2	2	=7	1	3	4	5	1	3	4	=21

Tab. 2:

Auftreten der atypischen Pneumonien bei den Patienten mit einer Leukämie in den einzelnen Jahren des Beobachtungszeitraumes.

Jahr	71	72	73	74	75	n	76	77	78	79	80	81	82	n
Gesamt	-	4	3	0	7	=14	0	0	7	4	0	0	0	=11
at. Pn.	-	1	1	0	1	=3	0	0	0	0	0	0	0	=0

Tab. 3:

Auftreten der atypischen Pneumonien bei den Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom in den einzelnen Jahren des Beobachtungszeitraumes.

Jahr	71	72	73	74	75	n	76	77	78	79	80	81	82	n
Gesamt	-	2	4	2	2	=11	3	5	5	3	1	2	2	=21
at. Pn.	-	0	0	0	0	=0	0	1	1	1	0	0	1	=4

Tab. 4:

Auftreten der atypischen Pneumonien bei den Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom in den einzelnen Jahren des Beobachtungszeitraumes.

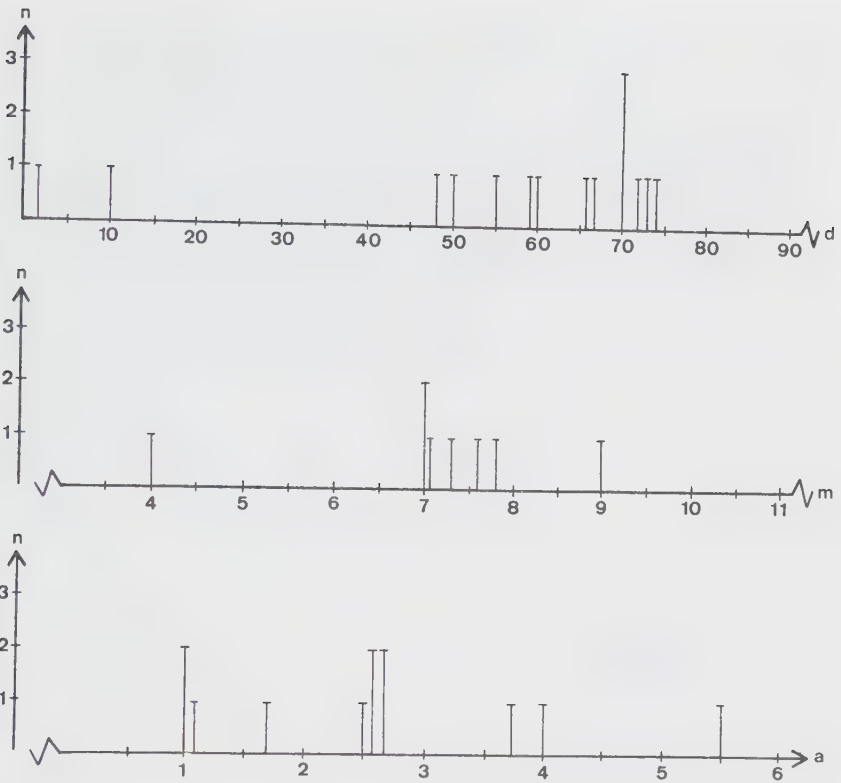


Abb. 8:

Auftreten der atypischen Pneumonien im zeitlichen Abstand von der Diagnose der Grunderkrankung. Oben Darstellung der ersten 90 Tage, in der Mitte der dann folgenden acht Monate und unten der dann folgenden fünf Jahre.

5. Leukozytenwerte vor dem Auftreten der atypischen Pneumonien:

Von 33 der 35 Patienten waren Leukozytenwerte aus dem Zeitraum

vor dem Auftreten der atypischen Pneumonie aus den Krankenakten zu ermitteln. 28 Patienten hatten unmittelbar vor oder im Augenblick der Diagnose leukozytopenische Werte von unter $4.000/\mu\text{l}$, 11 davon zwischen $1.000/\mu\text{l}$ und $2.000/\mu\text{l}$. Fünf Patienten hatten eine Leukozytose, zwei davon mit Werten von über $32.000/\mu\text{l}$, die überwiegend aus Blasten bestanden. Die drei Erkrankungsgruppen verteilten sich, wie man in Abb. 9 erkennen kann, gleichmäßig auf beide Bereiche.

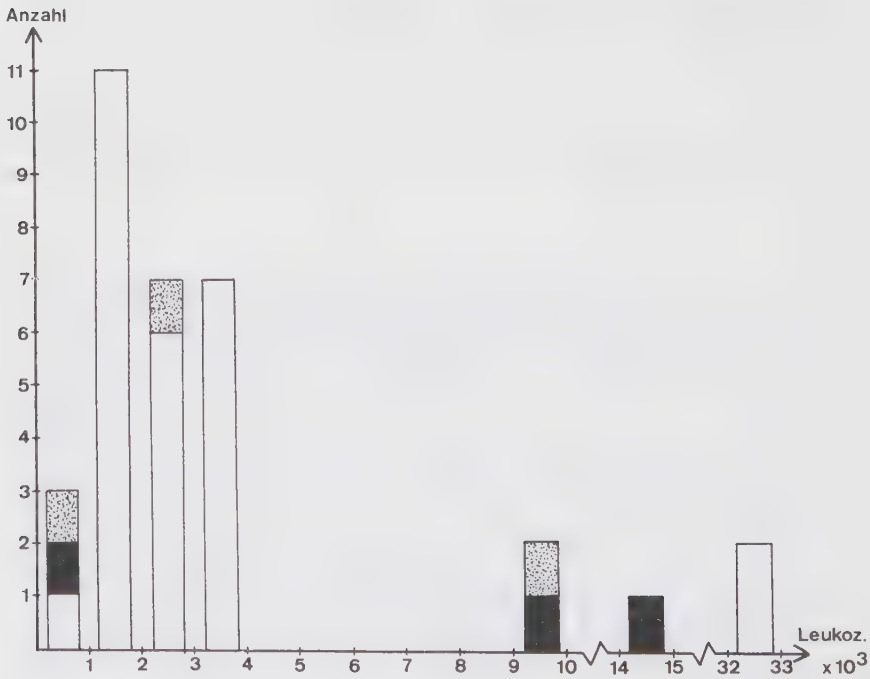


Abb. 9:

Leukozytenwerte von 33 Patienten unmittelbar vor oder im Augenblick der Diagnose der atypischen Pneumonie.

□ = Patienten mit einer Leukämie, ■ = Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom, ▨ = Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom.

6. Therapieschema der ALL-Patienten vor dem Auftreten der atypischen Pneumonien:

Von den 26 ALL-Patienten mit einer atypischen Pneumonie wurden neun nach dem BFM-, sieben nach dem CoALL 80- und zehn nach dem Pinkel-Schema (39, 40) behandelt. Davon traten sieben atypische Pneumonien vor 1976 auf; diese Patienten waren nach dem Pinkel-Schema therapiert worden. Von den 19 Patienten der ab 1976 aufgetretenen atypischen Pneumonien erhielten 16 eine Therapie nach dem BFM- bzw. dem CoALL 80-Schema, drei waren nach dem Pinkel-Schema behandelt worden.

7. Fallberichte:*

Im Folgenden werden exemplarisch sechs Patienten aus den drei Erkrankungsgruppen vorgestellt. Vier Patienten hatten eine Leukämie, drei davon eine ALL, deren atypische Pneumonie jeweils in einem der erwähnten Häufigkeitsgipfel auftrat. Eine Patientin hatte eine CML; fünfeinhalb Jahre nach Diagnose der Grunderkrankung wurde die atypische Pneumonie diagnostiziert. Bei dem Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom war dies nach 13 Monaten und bei dem NHL-Patienten nach sieben Monaten der Fall.

Zunächst wird kurz der Krankheitsverlauf beschrieben, anschließend in einer Abbildung das Schema der zytostatischen Therapie und der Verlauf der Leukozytenwerte vor der Diagnose der atypischen Pneumonie vorgestellt und dann der dazu gehörende Röntgenbefund demonstriert.

zu den Abb. 10 - 15:

Die in den Therapieprotokollen erwähnten Medikamente haben folgende Abkürzungen: ADR = Adriamycin, ARA-C = Cytarabin, ASP = Asparaginase, BUS = Busulfan, CTX = Cyclophosphamid, DEX = Dexamethason, DNR = Daunorubicin, 6-MP = Mercaptopurin, MTX = Methotrexat, PRED = Prednisolon, PRO = Procarbazin, 6-TG = Thioguanin, VCR = Vincristin, VLB = Vinblastin. Die Abkürzung RAD bedeutet Strahlentherapie.

* Ich danke Frau Dr. med. I. Greinacher, Abteilung für pädiatrische Radiologie der Universitäts-Kinderklinik Mainz, herzlich für die freundliche Zurverfügungstellung der abgebildeten Röntgenaufnahmen für die vorliegende Arbeit.

Fallbericht Nr. 1:

Die Patientin erkrankte im Alter von fünfeinhalb Jahren an einer akuten lymphatischen Leukämie vom PAS-positiven Typ. Sie verstarb 66 Tage nach Diagnosestellung der Grunderkrankung. Die Therapie der ALL erfolgte nach dem Protokoll Co-ALL 80 der Hamburger Universitäts-Kinderklinik. Die Patientin zeigte in den letzten Tagen des stationären Aufenthaltes das Bild einer septischen Infektion mit dem Verdacht auf eine atypische Pneumonie. Der Obduktionsbefund bestätigte die akute lymphatische Leukämie und berichtete von einer Zyto-megalie-Virus-Sepsis bei Panzytopenie nach zytostatischer Therapie. Der Tod war durch Herz- und Kreislaufversagen eingetreten.

Therapieprotokoll

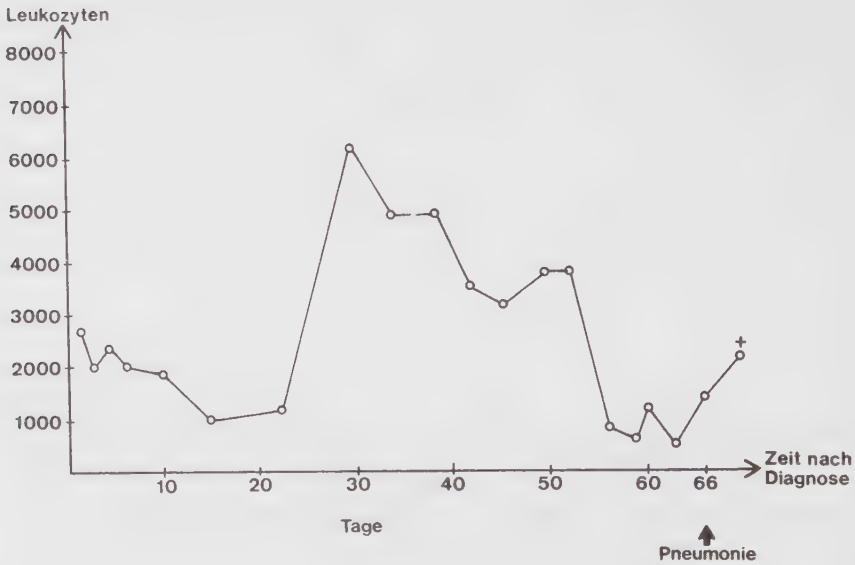
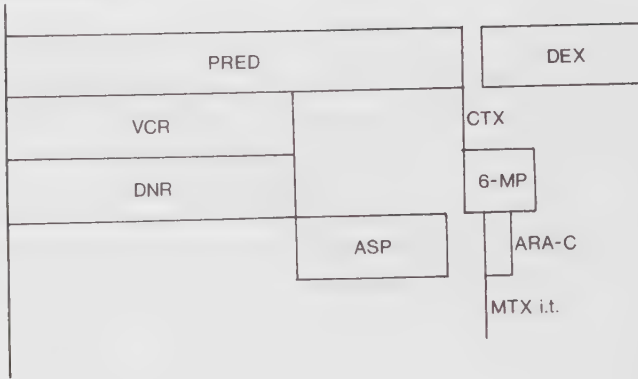


Abb. 10:

Therapieschema und Leukozytenwerte einer ALL-Patientin (Fallbericht Nr. 1) vor Diagnose der atypischen Pneumonie.

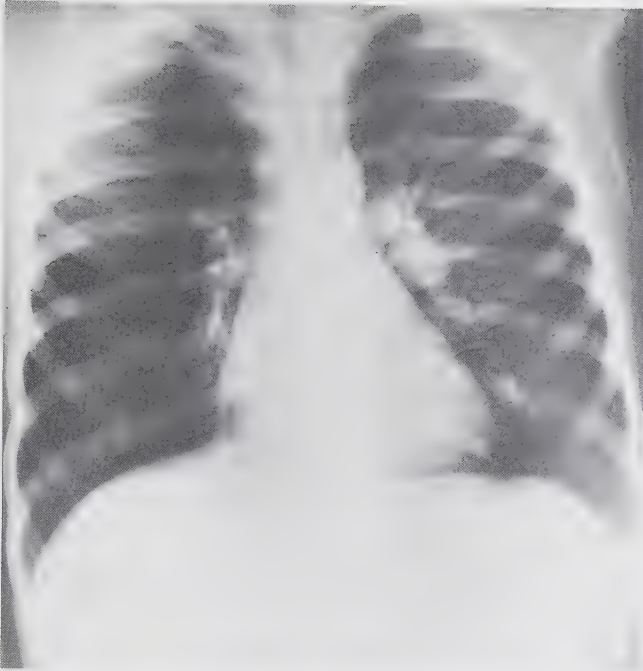


Bild 1:

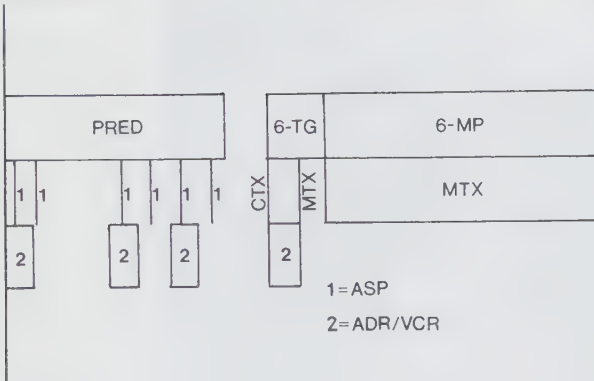
Thorax-Röntgenaufnahme einer ALL-Patienten (Fallbericht Nr. 1), aufgenommen am 66. Tag nach Diagnose der Grunderkrankung.

Befund:	Lokalisation:	bi-lateral
	Verteilungsmuster:	diffus
	Morphologie:	interstitiell (retikulär)

Fallbericht Nr. 2:

Die Patientin erkrankte im Alter von 14 Jahren an einer akuten lymphatischen Leukämie. Mit Hilfe der Zytochemie wurde die ALL als PAS-schwach-positiv und Peroxydase-negativ bestimmt, mit Verdacht auf den saure-Phosphatase-Typ. Als weitere Erkrankung lag bei der Patientin eine Hyperlipidämie Typ V nach Fredricksen vor. Die Induktionsbehandlung der ALL dauerte 101 Tage und wurde nach dem Therapieprotokoll CoALL 80-Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter durchgeführt. Im Anschluß an die stationäre Therapie wurde die Patientin mit drei ambulant verabreichten Therapiestößen, bestehend aus Vincristin, Adriamycin, Prednison und Cytarabin, behandelt. Daran schloß sich eine Dauertherapie mit Mercaptopurin und Methotrexat an. Im fünften Monat nach Erkrankungsbeginn wurde die Patientin für 11 Tage zur stationären Behandlung mit Cytarabin, Cyclophosphamid, Thioguanin und Methotrexat aufgenommen. Nach Auftreten von Infektzeichen, wie Ohren- und Kopfschmerzen, wurde, sieben Monate nach Beginn der zytostatischen Behandlung, die Einweisung der Patientin wegen einer atypischen Pneumonie notwendig. Zum Zeitpunkt der retrospektiven Aktendurchsicht lebte die Patientin.

Therapieprotokoll



Leukozyten

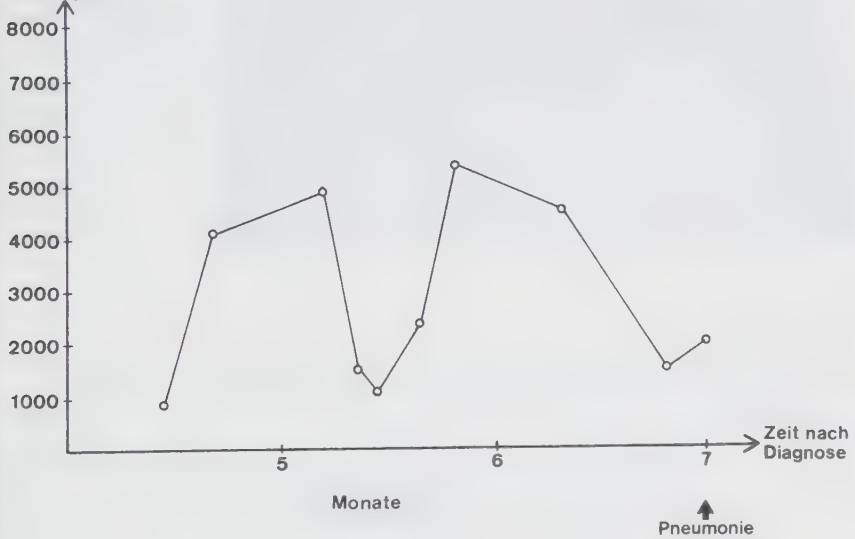


Abb. 11:

Therapieschema und Leukozytenwerte einer ALL-Patientin (Fallbericht Nr. 2) vor Diagnose der atypischen Pneumonie.

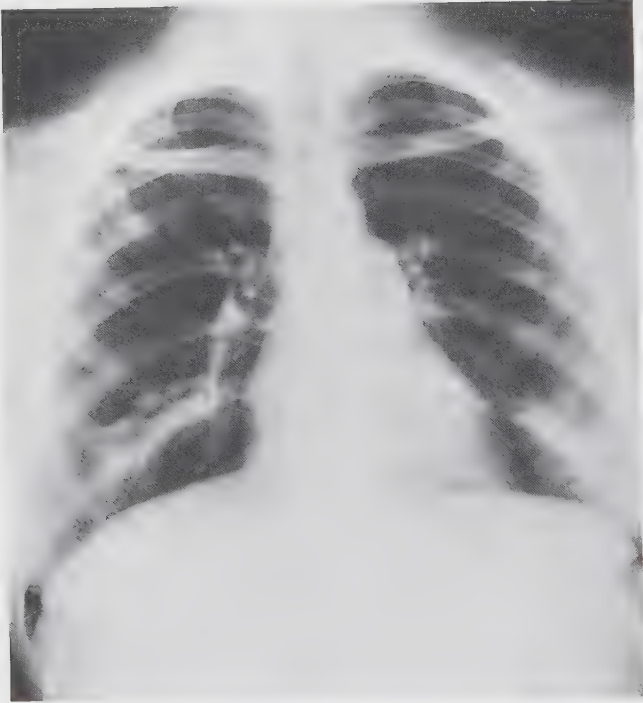


Bild 2:

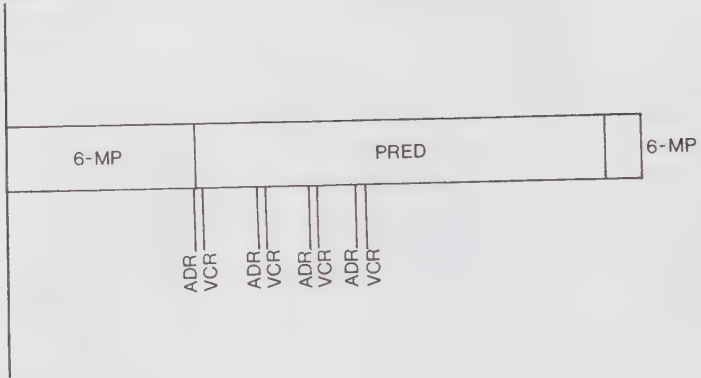
Thorax-Röntgenaufnahme einer ALL-Patientin (Fallbericht Nr. 2), aufgenommen sieben Monate nach Diagnose der Grunderkrankung.

Befund:	Lokalisation:	bi-lateral
	Verteilungsmuster:	diffus (besonders Lingula und Mittellappen)
	Morphologie:	gemischt alveolär-interstitiell
	Besonderheiten:	Ringschatten

Fallbericht Nr. 3:

Der Patient erkrankte im Alter von einem Jahr und vier Monaten an einer akuten lymphatischen Leukämie und verstarb vier-einhalb Jahre nach der Diagnosestellung der Grunderkrankung. Die Induktionsbehandlung der ALL dauerte 63 Tage und wurde nach der BFM-Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie durchgeführt. Die ambulante Behandlung wurde mit Mercaptopurin und Methotrexat fortgesetzt. Zwei Jahre nach Diagnose der ALL erlitt der Patient das erste hämatologische Rezidiv, das während eines neun Tage dauernden stationären Aufenthaltes mit L-Asparaginase, Vincristin, Daunorubicin und Methotrexat behandelt wurde. Der Patient erkrankte zweieinhalb Jahre nach der Diagnosestellung der ALL an einer atypischen Pneumonie. Das zweite hämatologische Rezidiv machte einen Monat vor seinem Tod die erneute Einweisung des Patienten in die Klinik notwendig. Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.

Therapieprotokoll



Leukozyten

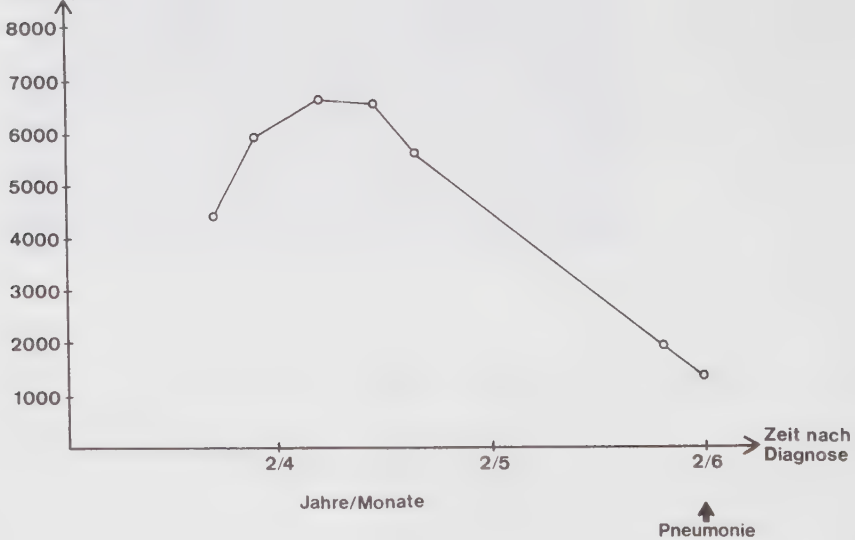


Abb. 12:

Therapieschema und Leukozytenwerte eines ALL-Patienten (Fallbericht Nr. 3) vor Diagnose der atypischen Pneumonie.

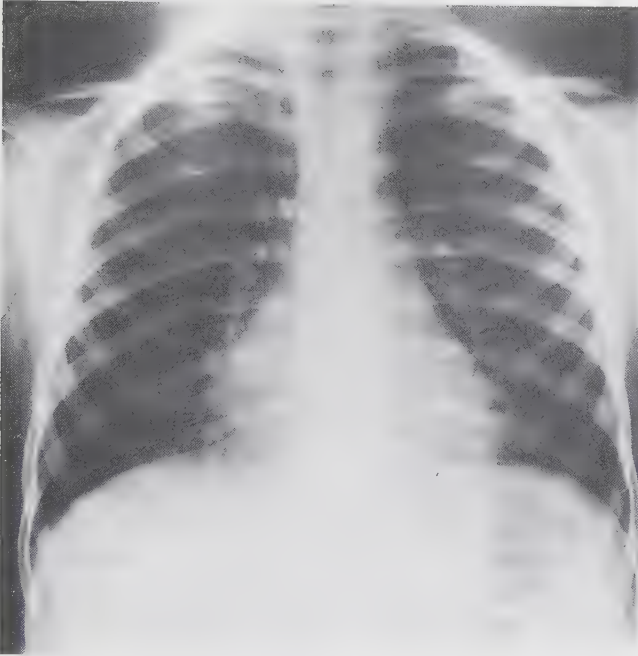


Bild 3:

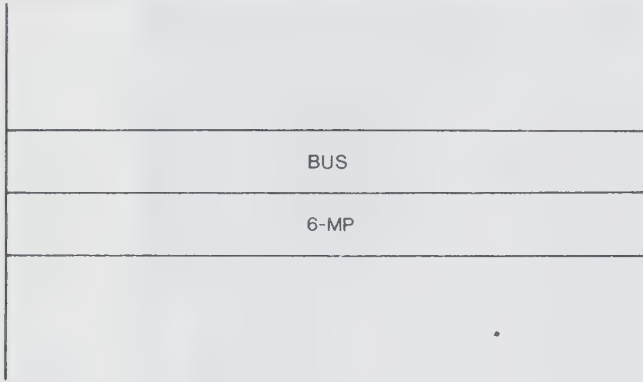
Thorax-Röntgenaufnahme eines ALL-Patienten (Fallbericht Nr. 3), aufgenommen zweieinhalb Jahre nach Diagnose der Grunderkrankung.

Befund:	Lokalisation:	bi-lateral zentral
	Verteilungsmuster:	diffus
	Morphologie:	interstitiell (retikulär)

Fallbericht Nr. 4:

Die Patientin war eine Zwillingsfrühgeburt im siebten Monat; der Bruder verstarb im Alter von 12 Wochen. Bei der Patientin wurde im Alter von 12 Jahren eine chronische myeloische Leukämie vom adulten Typ, HbF-negativ und mit positivem Philadelphia-Chromosom diagnostiziert. Sie verstarb sechs Jahre nach Stellung der Diagnose ihrer Grunderkrankung. Die Patientin erhielt während des ersten stationären Aufenthaltes, der ungefähr einen Monat dauerte, eine zytostatische Behandlung bestehend aus Mercaptopurin und Busulfan. Diese Behandlung wurde ambulant mit Unterbrechungen fortgesetzt. Im Verlauf der Erkrankung litt die Patientin des öfteren unter Fieberschüben und Infektzeichen, unter einer therapeutisch schwer zu behandelnden Zosterinfektion und unter rezidivierendem Candida-Befall. Ungefähr ein halbes Jahr vor ihrem Tod erkrankte sie an einer schweren atypischen Pneumonie mit Pleuritis. Der Verdacht auf eine Pilzpneumonie bestätigte sich, der Erregernachweis ergab einen Befall mit *Cryptococcus neoformans*. Bei der letzten Knochenmarkpunktion vor dem Tod der Patientin wurde eine Panmyelopathie und eine Osteomyelofibrose nachgewiesen. Die Patientin verstarb nach mehrmonatigem Klinikaufenthalt an akutem Herzstillstand. Das klinische Bild setzte sich aus septischen Fieberschüben, einer massiven Hepatosplenomegalie, einer Pilzmeningitis und einer Pilzpneumonie zusammen. Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.

Therapieprotokoll



Leukozyten

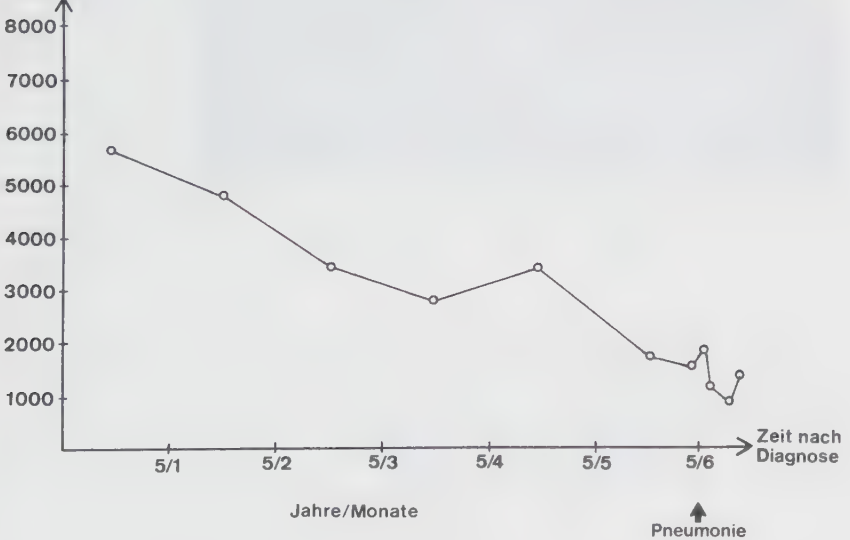


Abb. 13:

Therapieschema und Leukozytenwerte einer CML-Patienten (Fallbericht Nr. 4) vor Diagnose der atypischen Pneumonie.



Bild 4:

Thorax-Röntgenaufnahme einer CML-Patientin (Fallbericht Nr. 4), aufgenommen fünfeinhalb Jahre nach Diagnose der Grunderkrankung.

Befund:	Lokalisation:	bi-lateral
	Verteilungsmuster:	diffus
	Morphologie:	gemischt alveolär-interstitiell

Fallbericht Nr. 5:

Der Patient erkrankte im Alter von neun Jahren an einem Hodgkin-Lymphom vom Mischzelltyp, das klinisch als Stadium IV und diagnostisch als Stadium III eingeordnet wurde. Die Therapie erfolgte nach einem modifizierten De-Vita-Schema, der stationäre Aufenthalt dauerte 80 Tage. Die Strahlentherapie wurde in Form zweier opponierender Großfelder durchgeführt, es wurden die Supra- und die Infraclavicularregion, die Axillen und das Mediastinum bestrahlt. Die ambulante Therapie setzte sich aus Procarbazin, Vinblastinsulfat und Cyclophosphamid zusammen. Der Patient hatte 13 Monate nach der Diagnosestellung der Grunderkrankung in der Thorax-Röntgenaufnahme Zeichen einer atypischen Pneumonie; klinisch lagen zu diesem Zeitpunkt Zeichen eines Infektes der oberen Luftwege vor. Zum Zeitpunkt der retrospektiven Aktendurchsicht lebte der Patient.

Therapieprotokoll

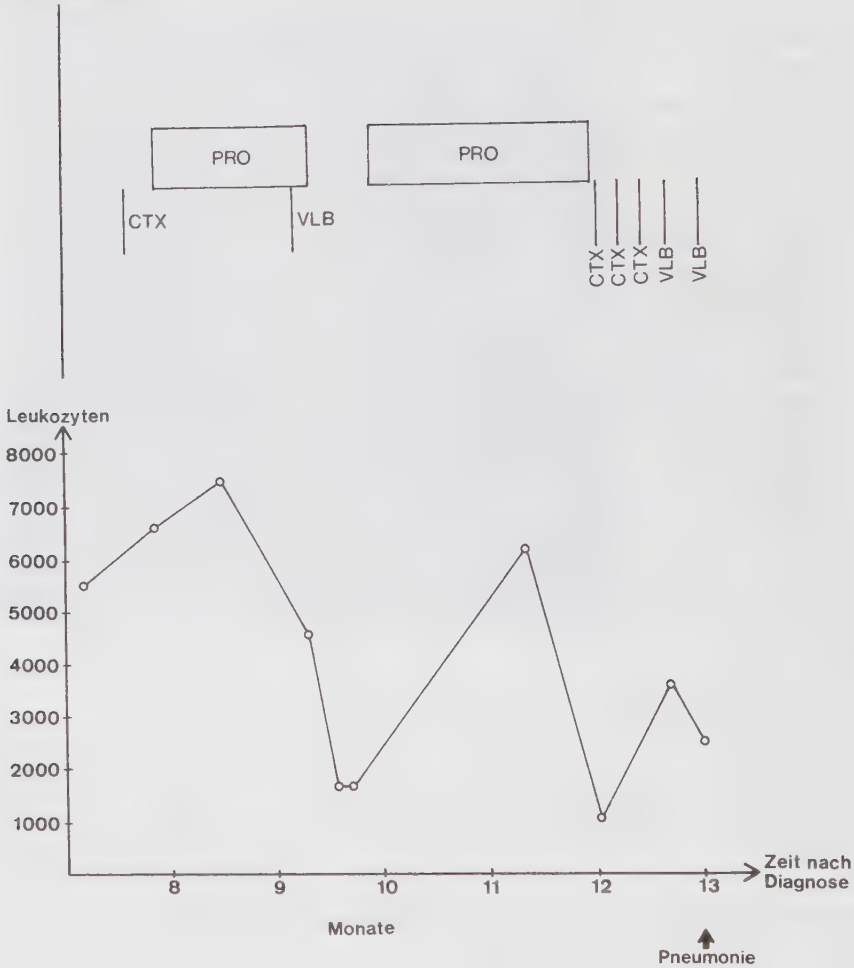


Abb. 14:

Therapieschema und Leukozytenwerte eines Patienten mit Hodgkin-Lymphom (Fallbericht Nr. 5) vor Diagnose der atypischen Pneumonie.



Bild 5:

Thorax-Röntgenaufnahme eines Patienten mit Hodgkin-Lymphom (Fallbericht Nr. 5), aufgenommen 13 Monate nach Diagnose der Grunderkrankung.

Befund:	Lokalisation:	bi-lateral
	Verteilungsmuster:	diffus
	Morphologie:	gemischt alveolär-interstitiell

Fallbericht Nr. 6:

Der Patient erkrankte im Alter von 14 Jahren an einem Non-Hodgkin-Lymphom vom Typ des histiozytären Retikulosarkoms. Er verstarb siebeneinhalb Monate nach Diagnosestellung der Grunderkrankung. Die Therapie erfolgte nach dem LSA 2/L 2-Protokoll und mit einem De-Vita-Zyklus, der stationäre Aufenthalt dauerte 45 Tage. Während dieses Zeitraumes wurde auch die Bestrahlung dreier Felder durchgeführt, nämlich des Schädels, des supra- und des infradiaphragmalen Feldes. Im Anschluß an den stationären Aufenthalt wurde eine orale Dauertherapie, bestehend aus Cytarabin, Methotrexat und Mercaptopurin, angeschlossen; ambulant verabreichte Therapiestöße mit den Pharmaka Daunorubicin, Vincristin und Cyclophosphamid wurden zwischengeschaltet. Ungefähr 14 Tage vor seinem Tod wurde der Patient wegen einer atypischen Pneumonie stationär aufgenommen. Die Obduktion ergab eine hämorrhagisch-nekrotisierende ulzeröse Colitis mit diffuser Durchwanderungsperitonitis. Bezüglich der Pleura und der Lunge wurde eine in Organisation begriffene fibrinöse Pleuritis links mit Ausbildung von Verwachungssträngen und eine beginnende Durchwanderungspleuritis rechts basal festgestellt. In beiden Pleurahöhlen befand sich ein blutig tingierter Erguß. An der Lunge sah man eine Hypostase, Blutungen und Residuen einer abgelaufenen Pneumonie im linken Lungenunterlappen. Umschriebene bindegewebige Verdickungen der Alveolarsepten im rechten Lungenoberlappen waren möglicherweise die Folge einer früher abgelaufenen Mykoplasmenpneumonie.

Therapieprotokoll

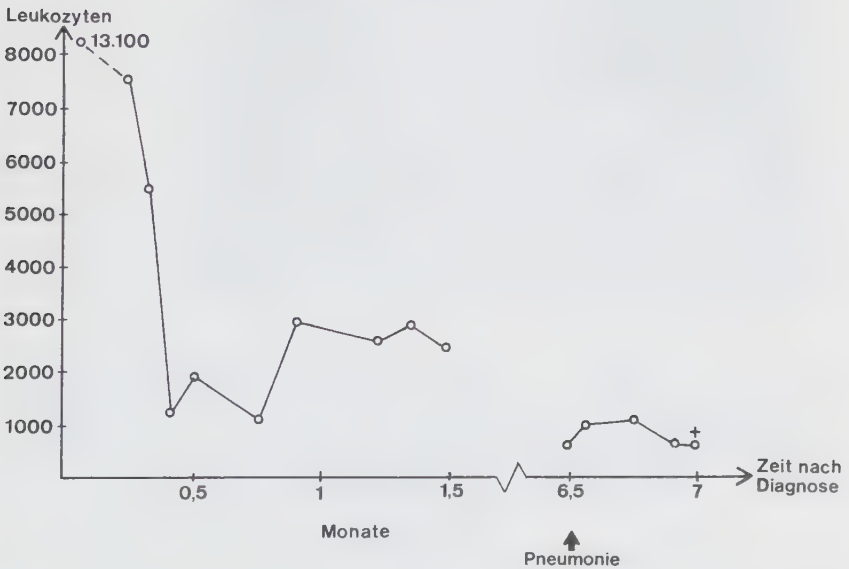
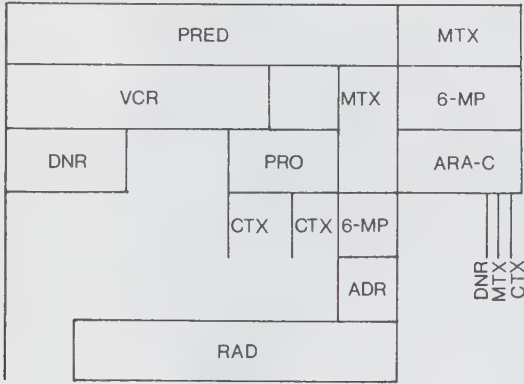


Abb. 15:

Therapieschema und Leukozytenwerte eines Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (Fallbericht Nr. 6) vor Diagnose der atypischen Pneumonie.

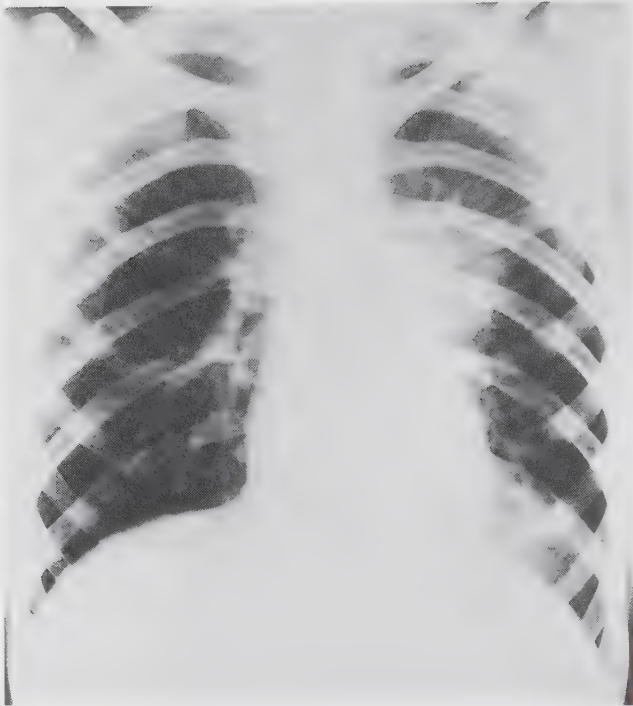


Bild 6:

Thorax-Röntgenaufnahme eines Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (Fallbericht Nr. 6), aufgenommen etwa sieben Monate nach Diagnose der Grunderkrankung.

Befund: Lokalisation: uni-lateral
Verteilungsmuster: diffus im linken Ober- und Unterlappen
Morphologie: gemischt alveolär-interstitiell

E. Diskussion

Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über das Auftreten atypischer Pneumonien unter zytostatischer Therapie bei Patienten mit Leukämien und malignen Lymphomen, die an der Mainzer Universitäts-Kinderklinik im Zeitraum von 1971 bis 1982 behandelt wurden. Diagnostisches Kriterium war dabei die radiologische Diagnose mittels Thorax-Übersichtsaufnahmen.

1. Problematik und Vorteil der radiologischen Diagnose atypischer Pneumonien:

Die Diagnose der atypischen Pneumonie wurde für die vorliegende Arbeit definitionsgemäß ausschließlich radiologisch gestellt. Wegen der bis dahin fehlenden technischen Möglichkeiten war eine bronchoskopische Keimgewinnung und -bestimmung nicht durchgeführt worden, die eine wichtige Kontrolle und letztendliche Bestätigung eines solchen Befundes gewesen wäre. Keimisolierungen aus dem Sputum waren, soweit aus den Krankenakten ersichtlich, wenig ergiebig gewesen. Gleichwohl korrelierten in den wenigen Fällen, in denen eine pathologisch-anatomische Diagnostik durchgeführt worden war, der radiologische und der pathologische Befund.

Der Wert der radiologischen Diagnose liegt nun in der geringen Invasivität des Verfahrens, sieht man einmal von der notwendigen Strahlenexposition ab. Bekanntermaßen ist der Röntgenbefund ja auch wesentlich prägnanter, als man es von der physikalischen Untersuchung her erwarten würde. Eine bronchoskopische Keimgewinnung muß darüberhinaus auch nicht

in jedem Fall erfolgreich durchführbar sein, so daß das therapeutische Vorgehen wiederum von anderen Befunden, unter anderem der radiologischen Diagnose, abhängig ist.

2. Radiologische Differentialdiagnose der atypischen Pneumonien:

Wie schon an anderer Stelle erwähnt war die Differentialdiagnose der atypischen Pneumonien ein wichtiger und schwieriger Teil der vorliegenden Arbeit. Streifig-retikuläre Lungenverschattungen können auch eine Vielzahl anderer Ursachen haben. Die differentialdiagnostischen Möglichkeiten wurden jedoch durch das Alter und die Grunderkrankung der Patienten eingeschränkt. Neben der bakteriellen Pneumonie, die jedoch andere typische Lungenveränderungen zeigt, kamen demnach vor allem eine Strahlenpneumonitis und ein Zustand nach Ausweitung des intravasalen Volumens infolge übermäßiger Infusionstherapie in Betracht.

Andererseits weiß man inzwischen, daß die Erreger der atypischen Pneumonie nicht nur das bekannte Röntgenbild bewirken, sondern darüberhinaus auch andere radiologische Befunde imitieren können. Hier wäre zur weiteren differentialdiagnostischen Abklärung eine zum Zeitpunkt der Pneumonie durchgeführte Keimbestimmung notwendig gewesen. Es ist deshalb zu vermuten, daß mit dieser zusätzlichen Information, die nicht vorlag, eventuell mehr atypische Pneumonien hätten diagnostiziert werden können. Dies war jedoch nicht die Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit.

3. Alters- und Geschlechtsverteilung:

Die Altersverteilung des für die Untersuchung ausgewählten Patientengutes entspricht mit einer Häufung im dritten und im vierten Lebensjahr dem in der Literatur angegebenen Erkrankungs-gipfel für die ALL (23). Die Anzahl der beobachteten Krankheitsfälle für die AML, die CML, die Hodgkin-Lymphome und die Non-Hodgkin-Lymphome ist gering, so daß eine Einordnung in die Literatur als problematisch erscheint. Betrachtet man jedoch die vorliegenden Daten trotzdem, so gliedern sich auch diese in die Literaturangaben ein. Die AML hat einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 12. und dem 14. Lebensjahr (8), die CML tritt in ihrer adulten Form am ehesten zwischen dem 12. und dem 16. Lebensjahr auf (7). Die Hodgkin-Lymphome sind vor dem fünften Lebensjahr sehr selten und bei den Non-Hodgkin-Lymphomen kennt man im Kindesalter nur die hochmalignen Erscheinungsformen (23).

Die Geschlechtsverteilung zeigt bei der ALL einen Anteil von 17 Jungen und 11 Mädchen und bestätigt damit die Knabenwendigkeit dieser Erkrankung (23). Die ausgewählten Hodgkin-Patienten sind überwiegend männlichen Geschlechts; dies korreliert mit den Angaben von Harms und Simon (23), die bei den Hodgkin-Lymphomen auf eine häufigere Erkrankung von Jungen hinweisen. Auch bei den Non-Hodgkin-Patienten weisen vier erkrankte Jungen gegenüber keinem erkrankten Mädchen auf die in der Literatur angegebene höhere Morbidität des männlichen Geschlechts bei dieser Erkrankung hin (35).

4. Auftreten der atypischen Pneumonien im Laufe des Jahres und im Beobachtungszeitraum:

Bei der Betrachtung des jahreszeitlichen Auftretens aller

atypischer Pneumonien kann man eine Häufung in den kalten Monaten Oktober bis März mit 21 Erkrankungen gegenüber 14 Erkrankungen in den Monaten April bis September feststellen. Dies korreliert mit der Tatsache, daß in der kalten Jahreszeit auch Personen ohne maligne Grunderkrankung eine verstärkte Infektanfälligkeit aufweisen. Der erste Gipfel der viralen Infekte liegt im November, ihm folgen mehrere kleine und dann im März der höchste Gipfel (22). Eine Frankfurter Studie (27) aus dem Jahr 1978 konnte ein jahreszeitlich vermehrtes Auftreten der atypischer Pneumonien in Verbindung mit einer malignen Grunderkrankung nicht nachweisen.

Im Beobachtungszeitraum der hier vorliegenden Arbeit zeigt sich eine Zunahme der atypischen Pneumonien seit dem Jahr 1976. Bei dieser Angabe ist zu berücksichtigen, daß ca. 71 % der beobachteten Grunderkrankungen im Jahr 1976 oder später diagnostiziert wurden. Bei den seit diesem Jahr angewandten Therapieprotokollen liegt die aggressivste Behandlungsphase in den ersten acht Wochen der zytostatischen Therapie. Die damit verbundene Leukozytendepression hält noch ungefähr vier weitere Wochen an. In diesem Zeitraum treten die meisten Begleiterkrankungen auf; darunter die atypischen Pneumonien. Untergliedert man das Patientengut nach den Grunderkrankungen, so sind vor dem Jahr 1976 17 % der Leukämie-Patienten an einer atypischen Pneumonie erkrankt und zwischen den Jahren 1976 und 1982 34 %. Bei den an einem Hodgkin-Lymphom erkrankten Patienten traten alle interstiellen Pneumonien im Beobachtungszeitraum vor 1976 auf, während sie bei den NHL-Patienten alle im zweiten Beobachtungsabschnitt festgestellt wurden. Auf Grund des geringen Stichprobenumfanges handelt es sich hierbei zwar nicht um eine signifikante Beobachtung; interessant ist jedoch, daß das bei den NHL-Patienten festgestellte Auftreten von atypischen Pneumonien im zweiten Beobachtungsabschnitt mit der schon erwähnten Zunahme dieser Erkrankung

bei den Leukämie-Patienten korreliert, da für beide Gruppen ähnliche Behandlungsschemata verwendet wurden.

5. Zeitlicher Abstand der atypischen Pneumonien von der Diagnose der Grunderkrankung:

Betrachtet man alle atypischen Pneumonien gemeinsam, so zeigen sich in der zeitlichen Verteilung drei Schwerpunkte. Die erste Häufung dieser Erkrankung trat zwischen dem 50. und dem 75. Behandlungstag auf. In diesem Zeitraum wurde bei den ALL- und den NHL-Patienten meist eine intensive Therapie durchgeführt, die wahrscheinlich zu einer Knochenmarkdepression führte und damit eine erhöhte Infektanfälligkeit für Viren, Pilze und Protozoen bedingen konnte. Mit wenigen Ausnahmen wirken alle Zytostatika knochenmarkdepressiv (15); dies gilt in besonderem Maße für die in dieser Therapiephase angewendeten Stoffe Cyclophosphamid und Cytarabin. Zu einem vermehrten Auftreten dieser Begleiterkrankung kam es erneut zwischen dem siebten und dem achten Behandlungsmonat. Die Patienten befanden sich zu diesem Zeitpunkt meist in einer Phase der Erhaltungstherapie oder, falls ein hämatologisches Rezidiv aufgetreten war, in einer Reinduktionstherapie. Fast alle Patienten hatten in der vorausgegangenen Zeit Cyclophosphamid und/oder 6-Mercaptopurin erhalten, welches ebenfalls knochenmarkdepressiv und damit infektionsbegünstigend wirken kann.

Die Patienten mit Hodgkin-Lymphom lassen sich bezüglich der atypischen Pneumonien schwerlich einordnen. Keiner der für die vorliegende Arbeit ausgewählten Patienten mit dieser Grunderkrankung hatte zu den angegebenen Zeiten eine atypische Pneumonie. Die erste von ihnen trat nach einem Jahr auf, zwei weitere folgten nach einem Jahr und acht Monaten

und nach drei Jahren und neun Monaten. Die zweite dieser Pneumonien trat etwa sieben Monate nach Beendigung der zytostatischen Therapie auf, in der regelmäßig Cyclophosphamid zur Anwendung gekommen war. Bei den beiden anderen Patienten war eine Erhaltungstherapie mit Cyclophosphamid, Vinblastin und Procarbazin durchgeführt worden. Die beiden letztgenannten Stoffe haben neben zahlreichen anderen Nebenwirkungen auch eine Hemmung des Knochenmarks zur Folge, bei Vinblastin steht ein starker leukopenischer Effekt im Vordergrund (41).

Die letzte Häufung atypischer Pneumonien fand sich ungefähr zweieinhalb Jahre nach Diagnose der Grunderkrankung. Zwei Patienten erkrankten einige Monate nach Beendigung der zytostatischen Therapie, die in beiden Fällen in der letzten Phase mit Cyclophosphamid, Methotrexat und 6-Mercaptopurin durchgeführt worden war. Die anderen drei Patienten befanden sich zu diesem Zeitpunkt in einer Phase der Erhaltungstherapie, in der die bereits erwähnten Medikamente zur Anwendung kamen.

6. Zusammenhang zwischen dem Auftreten der atypischen Pneumonien, den Leukozytenwerten und den Therapie-schemata:

Inwieweit eine durch die Therapie bedingte Knochenmarkdepression und/oder eine Ermüdung der Abwehrfunktionen im Sinne der Grunderkrankung die atypischen Pneumonien begünstigen, ist mit den vorliegenden Daten nicht zu klären.

Bei der Betrachtung der Leukozytenwerte, die die Patienten im Augenblick der atypischen Pneumonie hatten, fällt jedoch

auf, daß 85 % davon teilweise sehr deutliche leukozytopenische Werte zeigten. Bei fünf Patienten fiel eine Leukozytose auf, wovon bei zwei Leukämie-Patienten eine enorme Leukozytenvermehrung festgestellt wurde. Von den anderen drei Patienten mit einer eher mäßigen Leukozytose hatten zwei Patienten ein Hodgkin-Lymphom, für das eine verminderte Funktion der T-Lymphozyten, die ein wichtiger Faktor bei der Abwehr von Viren, Pilzen und Protozoen sind, typisch ist. Kein Patient hatte Leukozytenwerte im Normbereich.

Auffällig ist also ein Zusammentreffen der atypischen Pneumonien mit veränderten Leukozytenwerten; entweder waren sie so stark vermindert, daß ein ausreichender Schutz nicht mehr vorhanden sein konnte, oder sie waren, wie bei den beiden Leukämie-Patienten, durch Ausschwemmung insuffizienter Zellen so stark vermehrt, daß die Effektivität des Immunsystems herabgesetzt war.

Hinsichtlich der Therapieschemata läßt sich nur eine Aussage über die ALL-Patienten machen, bei denen eine atypische Pneumonie aufgetreten war. Daten zu den Therapieschemata der anderen ALL-Patienten waren für die vorliegende Arbeit nicht erhoben worden. Interessant ist, daß nach Weiterentwicklung des Pinkel-Schemas zum BFM- und zum CoALL 80-Schema die Anzahl der atypischen Pneumonien zugenommen hatte. Dies gilt auch für die NHL-Patienten mit atypischer Pneumonie, die ähnlich den ALL-Patienten behandelt werden. Über die anderen Patientengruppen lassen sich wegen des geringen Stichprobenumfanges keine diesbezüglichen Angaben machen.

F. Zusammenfassung

In einer retrospektiven Studie wurden die Patienten mit Leukämien und malignen Lymphomen, die im Zeitraum zwischen 1971 und 1982 in der Universitäts-Kinderklinik Mainz behandelt wurden, im Hinblick auf das Auftreten atypischer Pneumonien unter zytostatischer Therapie untersucht. Diagnosekriterium war das Auftreten dieser Erkrankung in der Thorax-Übersichtsaufnahme.

Bei 35 von 159 Patienten war eine atypische Pneumonie aufgetreten. Die Mehrzahl davon wurde in der kälteren Jahreshälfte diagnostiziert mit deutlichen Gipfeln im Oktober und im März. Zum Zeitpunkt der Pneumonie hatten sie alle veränderte Leukozytenwerte, überwiegend waren sie vermindert. Die Zeiträume zwischen Diagnose der Grunderkrankungen und Diagnose der atypischen Pneumonien zeigten drei Häufigkeitsgipfel, und zwar zwischen dem 50. und dem 75. Behandlungstag, zwischen dem siebten und dem achten Monat und nach etwa zweieinhalb Jahren.

Wegen dieser deutlichen Häufungen ist für die stationäre und die ambulante Behandlung wenigstens zum Zeitpunkt der ersten beiden Häufigkeitsgipfel zur frühzeitigen Diagnose einer atypischen Pneumonie die routinemäßige Anfertigung einer Thorax-Übersichtsaufnahme zu empfehlen, besonders bei Absinken der Leukozytenwerte.

G. Literaturverzeichnis

1. Aso, Y., Yoneda, K., Kikkawa, Y.: Bleomycin-induced pulmonary fibrosis: morphologic and biochemical study. *Amer. Rev. Resp. Dis.* III, 904 (1975)
2. Awa, A., Mitani, M., Okochi, K.: Chromosomes in two cases with acute childhood leukemia. *Z. Krebsforschung* 67, 23-30 (1965)
3. Begemann, H.: *Praktische Hämatologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1982)
4. Bergmann, K.-Ch.: Immunmechanismen der Lunge. *Prax. Pneumol.* 34, 703-714 (1980)
5. Burke, B.A., Good, R.A.: *Pneumocystis carinii* infection. *Medicine* 1, 23-51 (1973)
6. Chessels, J.M., Leiper, A.D.: Infection during remission induction in childhood leukemia. *Arch. Dis. Childhood* 55, 118-123 (1980)
7. Creutzig, U., Brandeis, W., Gerein, V. et al.: Die adulte Form der chronischen myeloischen Leukämie im Kindesalter - Eine retrospektive Analyse an 20 Patienten. *Klin. Pädiat.* 197, 203-206 (1985)
8. Creutzig, U., Ritter, J., Langermann, H.-J. et al.: Akute myeloische Leukämie bei Kindern: Ergebnisse der kooperativen Therapiestudie BFM-78 nach 3 3/4 Jahren. *Klin. Pädiat.* 195, 152-160 (1983)
9. Degregorio, M.W., Lee, W.M.F., Linker, C.A., Jacobs, R.A., Ries, C.A.: Fungal infections in patients with acute leukemia. *Amer. J. Med.* 10, 543-548 (1982)
10. DeVita, V.T., Serpick, A.A., Carbone, P.P.: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann. Intern. Med.* 73, 881-895 (1970)
11. Dierich, M.P., Schulz, T.: Physiological and pathological effects of activated complement. *Haematologia* 17, 3-16 (1984)
12. Drescher J., Barthels, M., Simon, C.: Blutkrankheiten, in: Simon, C. (Hg.): *Klinische Pädiatrie*. F.K. Schattauer Verlag Stuttgart New York (1983)
13. Essers, U.: Chemotherapie metastasierender solider Tumoren und Hämoblastosen. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart (1980)
14. Felson, B.: Röntgendiagnostik der alveolären und interstitiellen Lungenerkrankungen, in: Fuchs, W.A., Voegeli, E.: *Aktuelle Probleme der Röntgendiagnostik: Rönt-*

- gendiagnostik der Lunge. Hans Huber Verlag Bern Stuttgart Wien (1973)
15. Fischer, J., Preiß J.: Erkrankungen des blutbildenden und lymphatischen Systems, in: Wolff, H.P., Weihsrauch, T.R. (Hg.): Internistische Therapie 1982. Urban und Schwarzenberg München Wien Baltimore (1982)
16. Fischer, R.: Lymphknoten, in: Rotter, W. (Hg.): Lehrbuch der Pathologie Band IV. F.K. Schattauer Verlag Stuttgart New York (1980)
17. Geisler, L., Herberg, D.: Krankheiten der Atemwege und der Lunge, in: Schettler, G. (Hg.): Innere Medizin Band II. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1980)
18. Gerard-Marchant, R., Hamlin, I., Lennert, K. et al.: Proposed classification of Non-Hodgkin's lymphomas (Kiel, 1974) compared with Rappaport's classification (letter to the editor). Lancet II, 406-408 (1974)
19. Gsell, O.: Die Geschichte der Pneumonien - Wandel vom 19. zum 21. Jahrhundert. Prax. Klin. Pneumol. 38, 379-388 (1984)
20. Gutjahr, P., Kretzschmar, K., Kutzner, J.: Akute lymphoblastische Leukämien und maligne Non-Hodgkin-Lymphome im Kindesalter. Dtsch. med. Wschr. 105, 1389-1392 (1980)
21. Haghbin, M., Murphy, M.L., Tan, C.C. et al.: A long-term clinical follow-up of children with acute lymphoblastic leukemia treated with intensive chemotherapy regimens. Cancer 46, 241-252 (1980)
22. Hamm, H.: Allgemeinmedizin. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1983)
23. Harms, D., Simon, C.: Pädiatrische Onkologie, in: Simon, C. (Hg.): Klinische Pädiatrie. F.K. Schattauer Verlag Stuttgart New York (1983)
24. Höche, D., Wutke, K., Anger, G. et al.: Vergleichende Untersuchung zur Wirksamkeit des DBVCy-Protokolls (Daunoblastin, Bleomycin, Vincristin, Cytostan) mit dem ABVD-Protokoll beim fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphom. Arch. Geschwulstforsch. 54, 333-342 (1984)
25. Hübner, K., Rotter, W.: Tumoren, in: Rotter, W. (Hg.): Lehrbuch der Pathologie Band I. F.K. Schattauer Verlag Stuttgart New York (1983)
26. Kosmidis, H.V., Lusher, J.M., Shope, T.C. et al.: Infections in leukemic children: a prospective analysis. J. Pediatr. 96, 814-819 (1980)
27. Kropp, H., Debus-Kauschat, I., Ball, F.: Interstitielle Pneumonien bei Kindern mit einer malignen Systemerkrankung unter zytostatischer Therapie. Klin. Pädiat. 190, 94-103 (1978)

28. Lennert, K.: Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome im Kindesalter. Klin. Pädiat. 189, 7-13 (1977)
29. Lode, H.: Pneumonien, in: Siegenthaler, W., Kaufmann, W., Hornbostel, H., Waller, H.D. (Hg.): Lehrbuch der Inneren Medizin. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1984)
30. Mauch, P.M., Weinstein, H., Botnick, L., Belli, J., Cassady, J.R.: An evaluation of long-term survival and treatment complications in children with Hodgkin's disease. Cancer 51, 925-932 (1983)
31. Medici, T.C., Siegenthaler, W.: Lungenverschattungen, in: Siegenthaler, W. (Hg.): Hegglin/Siegenthaler: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1980)
32. Meier, C.R.: Maligne Non-Hodgkin-Lymphome: Erscheinungsformen und Behandlung, in: Schmidt, C.G. (Hg.): Aktuelle Probleme der Hämatologie und internistischen Onkologie. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1983)
33. Miser, J.S., Miser, A.W., Bleyer, W.A., Chard, R.L.: Septicemia in childhood malignancy. Clin. Pediatr. 20, 320-323 (1981)
34. Morgenroth, K., Kißler, W.: Morphologie der Alveolaroberfläche. Prax. Pneumol. 34, 67-75 (1980)
35. Müller-Wehrich, St., Beck, J., Henze, G. et al.: BFM-Studie 1981/83 zur Behandlung hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome bei Kindern: Ergebnisse einer nach histologisch-immunologischem Typ und Ausbreitungsstadium stratifizierten Therapie. Klin. Pädiat. 196, 135-142 (1984)
36. Murphy, S.B.: Classification, staging and end results of treatment of childhood Non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. Sem. Oncol. 7, 332 (1980)
37. Nathwani, B.N., Kim, H., Rappaport, H.: Malignant lymphoma, lymphoblastic. Cancer 38, 964-983 (1976)
38. Paulisch, R., Koeppen, K.-M.: Besonderheiten der Infektionen bei Hämoblastosen unter zytostatischer Therapie. Münch. med. Wschr. 118, 661-664 (1976)
39. Pinkel, D.: Five-year follow-up of 'total therapy' of childhood lymphocytic leukemia. J. Amer. med. Ass. 216, 648-652 (1971)
40. Pinkel, D., Hernandez, K., Borella, L. et al.: Drug dosage and remission duration in childhood lymphocytic leukemia. Cancer 27, 247-256 (1971)

41. Priestman, T.J.: Krebs-Chemotherapie. W. Zuckerschwerdt Verlag München Bern Wien (1983)
42. Renovanz, H.-D., Dobay, E.: Die Pneumocystis-carinii-Pneumonie. Z. Allg. Med. 59, 362-366 (1983)
43. Renovanz, H.-D.: Pneumonien unter Immunsuppression. Prax. Klin. Pneumol. 38, 121-125 (1984)
44. Riehm, H., Gadner, H., Welte, K.: Die West-Berliner Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindes - Erfahrungsbericht nach 6 Jahren. Klin. Pädiat. 189, 89-102 (1977)
45. Robison, L.L., Nesbit, M.E., Sather, H.N. et al.: Down syndrome and acute leukemia in children: a 10-year retrospective survey from Childrens Cancer Study Group. J. Pediatr. 105, 235-242 (1984)
46. Rotter, W.: Pneumonien, in: Rotter, W. (Hg.): Lehrbuch der Pathologie Band I. F.K. Schattauer Verlag Stuttgart New York (1978)
47. Ruebush, T.K., Weinstein, R.A., Baehner, R.L. et al.: An outbreak of Pneumocystis pneumonia in children with acute lymphocytic leukemia. Am. J. Dis. Child 132, 143-148 (1978)
48. Sen, L., Borella, L.: Clinical importance of lymphoblasts with T-markers in childhood acute leukemia. N. Engl. J. Med. 292, 828-832 (1975)
49. Siegel, S.E., Nesbit, M.E., Baehner, R., Sather, H., Hammond, D.: Pneumonia during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. Am. J. Dis. Child 134, 28-34 (1980)
50. Terheggen, H.G., Haug, H., Hellriegel, K.P., Schaefer, H.E.: Der sogenannte infantile Typ der chronischen myeloischen Leukämie. Z. Kinderheilk. 119, 123-131 (1975)
51. Werner, H.: Anaerobier-Infektionen. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1981)
52. Wernet, P.: Allgemeine und spezielle immunpathologische Grundlagen und Mechanismen, in: Siegenthaler, W., Kaufmann, W., Hornbostel, H., Waller, H.D. (Hg.): Lehrbuch der Inneren Medizin. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1984)
53. Wiesmann, E.: Medizinische Mikrobiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1982)
54. Winkler, K., Matzke, E., Caspers, S. et al.: Vorstellung der kooperativen Studie CoALL-80 zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) im Kindesalter. Klin. Pädiat. 193, 155-158 (1981)

55. Winkler, K., Beron, G., Thöne, I. et al.: Therapie der akuten Lymphoblastenleukämie im Kindesalter. Onkologie 6, 26-31 (1983)
56. Wilms, K.: Erkrankungen des lymphoretikulären Systems, in: Siegenthaler, W., Kaufmann, W., Hornbostel, H., Waller, H.D. (Hg.): Lehrbuch der Inneren Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York (1984)

Lebenslauf

Am 8. November 1954 wurde ich als drittes von drei Kindern der Eheleute Angelika Blau geb. Herrmann und Alfred Blau in Mainz geboren.

Die Grundschulklassen besuchte ich vom Schuljahr 1961/62 bis zum Schuljahr 1964/65 in der Goethe-Schule und in der Gleisbergschule in Mainz und die Gymnasialklassen vom Schuljahr 1965/66 bis zum Schuljahr 1973/74 in der Maria-Ward-Schule und im Frauenlob-Gymnasium in Mainz. Dort bestand ich am 27. Mai 1974 die Reifeprüfung.

Vom Wintersemester 1974/75 bis zum Sommersemester 1976 studierte ich zunächst Chemie an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Anschließend absolvierte ich vom 1. September 1976 bis zum 28. Februar 1979 die Ausbildung zur Pharmazeutisch-technischen Assistentin (PTA) an der Berufsfachschule Dr. von Morgenstern in Braunschweig und in der Pestalozzi-Apotheke in Hannover. Am 16. März 1979 bestand ich das PTA-Staatsexamen. Vom 1. April 1979 bis zum 15. Oktober 1979 arbeitete ich als PTA in der Kaiser-Apotheke in Mainz.

Das Studium der Medizin begann ich im Wintersemester 1979/80 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz. Nach der Ausbildung im Praktischen Jahr vom 15. Oktober 1984 bis zum 15. August 1985 an den Städtischen Krankenanstalten Idar-Oberstein, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Mainz, bestand ich am 30. Oktober 1985 die Ärztliche Prüfung und erhielt am 19. November 1985 die Approbation als Ärztin.

Am 11. April 1986 heiratete ich in Darmstadt den Arzt Dr. med. Michael Pietsch.

